T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA LEPTİN, IL-6, HEPSİDİN VE KEMİK METABOLİZMA BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN, AEROBİK EGZERSİZ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elmas KURU AKYOL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Canan TIKIZ

Manisa-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Canan Tıkız'a, Sayın Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Zeliha Ünlü'ye, Sayın Doç. Dr. Özgür Akgül'e teşekkürü borç bilirim.

Tez danışmanlığımı yapan Sayın Prof.Dr. Canan Tıkız'a tezimin her aşamasındaki yardım ve katkıları için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuar çalışmalarındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Prof. Dr. Fatma Taneli'ye teşekkür ederim.

Tezimin istatistik aşamasında desteği ve katkıları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Doç.Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince dostluk ve uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma tezimin her aşamasındaki yardım ve destekleri için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süreçte birlikte çalıştığımız kliniğimizin tüm hemşire, teknisyen, personel ve sekreterlerine de teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini ömrüm boyunca yanımda hissettiğim annem, babam ve canım kardeşime, uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazım aşamasında beni hep destekleyen sevgili eşim Murat Akyol'a ve biricik kızım Doğa'ya teşekkür ederim.

Elmas KURU AKYOL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

KISALTMALAR ..... **V**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **VIII**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **X**

RESİMLER LİSTESİ ..... **XI**

I. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

II. GENEL BİLGİLER **4**

2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT 4

2.1.1 Tanım 4

2.1.2 Epidemiyoloji 5

2.1.3 Etiyoloji ve Genetik 5

2.1.4 Patogenez 7

2.1.4.1 Entezit ve İmmunpatogenez 7

2.1.4.2 Yapısal Hasar 9

2.1.5 Klinik bulgular 9

2.1.5.1 Eklem Tutulumu 10

2.1.5.2 Eklem Dışı Tutulum 11

2.1.6 Tanı Kriterleri 14

2.1.7 Fizik Muayene Bulguları 18

2.1.8 Laboratuvar Bulguları 19

2.1.9 Görüntüleme 20
2.1.10 Tedavi 24
2.1.10.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler 24
2.1.10.2 Farmakolojik Tedaviler 25
2.1.10.2.1 Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar 25
2.1.10.2.2 Kortikosteroidler 26
2.1.10.2.3 Hastalık Modifiye Edici İlaçlar 26
2.1.10.2.4 Anti TNF Tedaviler 27
2.2. Leptin 28
2.3. İnterlökin-6 29
2.4. Hepsidin 30
2.5. Wingless Yolakları 30
2.6. Wingless Yolak İnhibitörleri 31
2.7. Sklerostin 32
2.8. Dickkopf-1 33
2.9. Aerobik Egzersiz 33

III. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1 Çalışma Grubunun Belirlenmesi 36
3.2. Değerlendirme Parametreleri 37
3.2.1. Antropometrik Ölçümler 37
3.2.2. Ağrının Değerlendirilmesi 38
3.2.3. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 38
3.2.4. Hastalığın Fonksiyonel Değerlendirilmesi 39
3.2.5. Laboratuvar Değerlendirme 39
3.2.6. Aerobik Kapasitenin Değerlendirilmesi 41

3.3. Prosedür 43
3.4. İstatistiksel Analiz....44
IV. BULGULAR....46
V. TARTIŞMA....57
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER....73
VII. ÖZET....75
VIII. SUMMARY....78
IX. EKLER....81
X. KAYNAKLAR....90

KISALTMALAR

AHMYT : Artan hızda mekik yürüme testi

AksSpA : Aksiyel Spondiloartrit

ANTXR2 : Anthrax toxin receptors 2

AS : Ankilozan spondilit

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society

BASDAI : Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi/ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath AS Fonksiyonel İndeksi/ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BT : Bilgisayarlı tomografi

CARD9 : Caspase recruitment domain family member 9

CRP : C- Reaktif Protein

DMARD : Hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaç/Disease-modifying anti- rheumatic drug

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ERAP : Endoplasmik retikulum aminopeptidaz

EULAR : Eurapean League Against Rheumatism/Avrupa Romatizma Birliği

Fzd : Frizzled

GSK-3 : Glikojen sentaz kinaz 3

GWAS : Genome-wide association studies

HLA : Human leukocyte antigen/İnsan Lökosit Antijen

IBH : İnflamatuar Barsak Hastalığı

IFN-γ : İnterferon-gama

IL : İnterlökin

IL-1R2 : Interleukin 1 receptor, type II

JAK-STAT : Janus Kinaz

KIR : Killer immunoglobulin-like receptors

KPET : Kardiyopulmoner egzersiz testi

LRP : Low-density lipoproetin receptor releated protein

M-CSF : Macrophage colony-stimulating factor

MHC : Major histocompatibility complex

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

Mtx : Metotreksat

SAA : Serum amiloid A

sFRP : Secreted Frizzled related proteins

SPECT : Single-photon emission computed tomography

mSASSS : Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

NSAİİ : Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç

nr-aksSpA : Non-radyografik aksiyel spondiloartopati

PSP : Planar cell polarity

PsA : Psoriyatik artrit

RA : Romatoid Artrit

ReA : Reaktif artrit

SİE : Sakroiliak eklem

SpA : Spondiloartropati

SPARCC : ’Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

STIR : Short-tau inversion recovery

TCR : T Cell Reseptor

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktor-alfa

TGF-β : Transforming growth factor-beta

TRADD : Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vascular endothelial growth factor

WIF : Wnt inhibitory protein

Wnt : Wingless

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1961 Roma Kriterleri

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1966 New York Kriterleri

Tablo 3. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

Tablo 4. ASAS Aksiyel SpA Tanı Kriterleri

Tablo 5. ASAS Periferik SpA Tanı Kriterleri

Tablo 6. Sakroiliitin modifiye New York kriterlerine göre derecelenmesi

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımı ve grupların karşılaştırılması

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve grupların karşılaştırılması

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik özelllikleri ve grupların karşılaştırılması

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmiş bilgileri ve grupların karşılaştırılması

Tablo 11. Hasta gruplarının hastalık özellikleri ve grupların karşılaştırılması

Tablo 12. Nr-aksSpA ve AS gruplarında hastalık ve semptom süreleri ve grupların karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 değerlerinin karşılaştırmaları

Tablo 14. AS grubunda egzersiz alan hastaların egzersiz öncesi ve sonrası vücut kitle indeksleri, bel/kalça çevresi, VAS, BASDAI, BASFI, ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1, yürüme mesafesi ve VO2maks değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15. BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinin ESH, CRP, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 düzeyleriyle karşılaştırılması

Tablo 16. Hastalık aktivitesi laboratuvar ve klinik belirteçleriyle serum leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin, Dkk-1 düzeylerinin spearman korelasyon analizi verileri

Tablo 17. AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda sklerostin ve dickkopf-1 düzeyleri ile ilk şikayetlerinin başlama süresi korelasyon analizi verileri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ankilozan Spondilitte radyografik görüntüler

Şekil 2. Artan hızda mekik yürüme testinde düzeyler ve şematize uygulama alanı

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Kliniğimizde bulunan kondisyon bisikleti

I.GİRİŞ

Aksiyel spondiloartritler (aksSpA), sakroiliak eklem ve omurga inflamasyonuna bağlı kronik bel ağrısı ile ilişkili ön planda aksiyel iskeleti etkileyen, periferik eklem artriti ve iskelet dışı tutulum gösterebilen bir grup heterojen hastalık grubudur (1, 2).

İnflamasyona ek olarak yeni kemik oluşumu ile karakterize bir hastalık Ankilozan spondilitte(AS), aksiyel iskelette sindesmofit ve sonrasında ankiloz oluşumu görülür. Başlangıçta inflamasyon yapısal hasara yol açar ve bu kemik hasarları fibröz doku ile tamir edilir, tamir edilen bu dokuda yeni kemik oluşumu meydana gelir. AS yapısal hasarı yansıtan yeni kemik oluşumu ile karakterize inflamatuar bir hastalık olduğundan inflamasyon ve yeni kemik oluşumunun birbirini nasıl etkilediği ve bu etkileşimde hangi immunopatolojik olaylar dizisinin yer aldığı ile ilgili sorular artmaktadır (3).

Esas olarak adipoz dokudan sentezlenen, primer ve sekonder lenfoid organlarda da bulunan leptinin önemli immünmodülatör ve metabolik rolü bulunmaktadır (4, 5). Leptinin T hücre fonksiyonları üzerinde olan etkisi ve sitokinlerle olan yakın ilişkisinden dolayı kronik inflamatuar romatizmalı hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Park ve ark. AS'li hastalarda serum leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın IL-6 seviyeleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada elde edilen sonuçlarla leptinin AS'deki inflamatuar süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür (6-9).

AS ve diğer SpAlerde interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerle ilgili çalışmalar vardır. IL-6 ile yapılan çalışmalar AS'li hastalarda bu sitokinin C-reaktif protein (CRP) gibi bazı parametrelerle ilişki gösterdiğini, AS patogenezinde IL-6' nın rolünün olabileceğini ve bu parametrenin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir (10).Esas olarak

karaciğerden sentezlenen bir hormon olan hepsidinin demir regülasyonu üzerine etkilerinin yanı sıra inflamasyonla ilişkisi vardır. IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin kronik hastalık ve inflamasyon nedeniyle hepsidin ekspresyonundaki artışta temel olduğu düşünülmektedir. Özellikle IL-6, hepsidin gen transkripsiyonu üzerine etkilerini Janus Kinaz(JAK)-STAT sinyal yolu ile göstermektedir(11, 12). Yapılan çalışmalarda artmış leptin üretiminin JAK2/STAT3 yoluyla hepatik hepsidin ekspresyonunu arttırarak bozulmuş demir durumuna major katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir(13). Hepsidin ve IL-6 arasındaki ilişki gösterilmiş olmasına rağmen AS'li hastalarda hepsidin düzeyleri incelenmemiştir.

Wingless proteinleri (Wnt) gen transkripsiyonunu etkileyen intraselüler sinyal mekanizmaları ile kemik formasyonunun önemli düzenleyicisidirler. Başlıca osteoblastlar ve osteositler tarafından eksprese edilen Dickkopf-1(dkk-1) ve osteositler tarafından eksprese edilen sklerostin Wnt koreseptörlerini bağlayarak osteoproliferasyonun negatif düzenleyicileridir (14, 15). ASli hastalarda dkk-1 ve sklerostin düzeylerinin CRP düzeyleri ile korele olmadığı saptanmıştır. Hastadan alınan bilgi ile hastalık aktivitesini ölçen klinik bir araç olan Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 'in yapısal hasarın derecesi ve kemik remodelling belirteçlerinin düzeyi ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (16, 17).

ASli hastalarda egzersiz programlarına katılım, yaşam kalitesini arttırmak, deformiteleri ve özürlülüğü en aza indirmek için hastalığın tedavisinin bir parçasıdır (18). Otoimmün romatizmal hastalıkların tedavisinde glukokortikoidler ve immunsupresif tedaviler köşetaşı olsalar da hastalığın progresyonunu engellemekte tam etkili değildirler (19). Bazı çalışmalar düzenli fiziksel egzersizin antiinflamatuar etkilerinin olduğunu ve proinflamatuar sitokinlerde azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir (20, 21). Bazı çalışmalarda fiziksel egzersizin düşük IL-6 düzeyleri ile korele olduğu belirtilmiştir (20, 22). Teorik olarak egzersiz ilaçlar gibi tümör nekroz faktör alfa (TNFα) inhibisyonu ve antiinflamatuar sitokinlerde artış ile inflamasyonda azalma yapabilir. Eğer bu hipotez doğrulanırsa düzenli egzersiz sadece

semptomlarda düzelme değil aynı zamanda hastalık seyrini de düzelten önemli yardımcı bir yöntem olabilir.

Bu çalışmada AS'li, nonradyografik aksiyel SpA'lı (nr-aksSpA) hastalar ile sağlıklı gönüllülerde leptin, IL-6, hepsidin, kemik metabolizma belirteçlerinden dkk-1 ve sklerostinin hastalık aktivitesi ve aerobik egzersiz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Hastalığın progresyonunda rolü olabilecek ve aktivasyonunu gösterebilecek mediatörlerin araştırılmasını ve aerobik egzersizin ve bu mediatörlerin hastalarda erken ve geç dönemde yapısal hasar ve inflamasyonun derecesiyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1.Ankilozan Spondilit

2.1.1.Tanım

SpA'lar, sakroiliak eklem ve omurga inflamasyonuna bağlı kronik bel ağrısı ile ilişkili ön planda aksiyel iskeleti etkileyen, entezit, periferik artrit (çoğunlukla alt ekstremite büyük eklemlerini etkileyen) ve üveit, psöriazis veya inflamatuar barsak hastalıkları gibi karakteristik ekstra eklem bulguları içerebilen, kronik, sistemik bir grup heterojen hastalık grubudur (1, 2) .Reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA) ve inflamatuar barsak hastalıklarını (IBH) içeren SpA grubunun prototipi olan AS bir immün aracılı artrittir (23).

SpA'ların en önemli alt tipi olan AS, etyolojisi bilinmeyen, genç insanları etkileyen, genellikle erken evrede sakroiliyak eklemlerde inflamasyona yol açan ve hastalık ilerledikçe aksiyel omurgayı da etkileyebilen kronik inflamatuar bir hastalıktır. AS, tarihsel olarak 1984'te radyografik sakroiliitin varlığını gerektiren Modifiye New York klasifikasyon kriterleri ile tanımlanmıştır (24). Son yıllarda sakroiliak eklem inflamasyonunun manyetik rezonans görüntülemenin(MRG) kullanımıyla erken saptanması, Modifiye New York kriterlerini tam karşılamayan aksSpA hastalarının tanımlanmasını sağlamıştır. The Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS) bu nonradyografik aksiyel spondiloartriti(nr-aksSpA) de kapsayan klasifikasyon kriterleri geliştirmiştir (25, 26).

2.1.2.Epidemiyoloji

AS, genç insanları etkileyen kronik, sistemik bir hastalıktır. Hastalıktan etkilenme sıklığı erkeklerde kadınlardan 2 kat fazladır. Hastaların %80'inde ilk semptomlar 30 yaşından önce gelişir ve semptomları 45 yaşın üzerinde ortaya çıkan hasta grubu %5'den daha azdır (27).

AS'de insidans çalışmaları nadirdir ve beyaz ırkta insidans 100.000'de yıllık 6-7 olarak belirtilmiştir(28). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda AS insidansı her 100.000 de yıllık 0,5 ile 14 arasındadır (29).

'Human leukocyte antigen' (HLA)-B27 ve AS arasındaki güçlü ilişki 1973 den beri bilinmektedir. Türkiye'de İzmir bölgesinde 20 yaş üzerindeki popülasyonda AS ve SpA prevalansları sırasıyla %0,49 ve %1,05 olarak bildirilmiştir (30). Bu Avrupa, Amerika ve Asyadaki etnik grupların geniş bir kesiminde son derece tutarlıdır (rölatif risk >100) ve AS prevalansı, incelenmiş çoğu popülasyonda HLA-B27 sıklığı ile doğru orantılıdır (31). Avrupalı popülasyonda HLA-B27 pozitifliği %8-10, AS'nin tahmini prevelansı %0,1-1 iken Kanada Haida Kızılderililerinde HLA-B27 prevelansı %50 ve SpA prevalansı %5-6'dır (32, 33). Fakat hastalık etyolojisini anlamamızda önemli etkileri olan bu genel kuralın bazı istisnaları vardır. Gambia'da, HLA-B27 pozitifliği birçok Avrupa popülasyonundaki sıklığının yaklaşık yarısı sıklığında olmasına rağmen, AS diğer tropikal Afrika bölgelerinde olduğu gibi Gambia'da son derece nadir görülür (34). Bu tutarsızlık HLA-B27 allelik polimorfizmi ile ilişkili olabilir (31).

2.1.3.Etyoloji ve Genetik

AS ve diğer SpA'lerin kesin etyolojisi henüz bilinmemektedir. Fakat genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. AS'li hastaların ailelerinde ve ikizlerde yapılan konkordans çalışmalarında hastalığa yatkınlıkta, büyük ölçüde genetik faktörlerin gösterildiği ve birkaç lokusun olmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir (35). İkiz çalışmalarında monozigotlarda konkordans %63, dizigotlarda konkordans %12,5

saptanmıştır (36). Genetik faktörler hastalığa yatkınlıkta %90'ın üzerinde rol oynamaktadır, geri kalanından çevresel faktörler sorumludur (37).

Barsak florası gibi çevresel tetikleyiciler yaygın olması dolayısıyla muhtemeldir ve hastalığın sebep sonuç ilişkisine anlamlı katkısı bulunmamaktadır (35).

HLA-B27, 6. kromozom üzerinde 'major histocompatibility complex' (MHC) B lokusu tarafından kodlanmış sınıf 1 yüzey antijenidir (38).

Klasik Sınıf 1 A, B, ve C molekülleri, hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerin hücre yüzeyi üzerinde sentezlenir. B27 alomorf beyaz ırkta en yaygın B allellerinden biridir. HLA-B27'nin esas fonksiyonu endojen (intraselüler) peptidleri T lenfositlere ağırlıklı olarak da sitotoksik T hücrelerinin antijen T hücre reseptörüne(T cell receptor-TCR) sunmaktır (39).

Günümüzde DNA sekanslarına göre HLA-B* 2701'den HLA-B* 27106'ya kadar tanımlanan 100 den fazla HLA-B27 subtipi ayırtedilmiştir. B* 2705 beyaz ırkta en fazla görülen kalıtımsal olduğu düşünülen subtiptir (40).

AS ile ilişkili başlıca genin hastaların yaklaşık % 95'inde pozitif olan HLA-B27 olduğu ortak görüştür. Fakat HLA-B27 pozitif hastaların sadece %5'i AS' dir. Bu, hastalığa yatkınlıkta HLA-B27'den farklı genlerin rol aldığı anlamına gelir. AS'nin ikiz ve aile çalışmalarına göre HLA-B27'nin AS içi toplam riskin sadece %50'sinden daha az kısmının sebebi olduğu bildirilmiştir (37, 41).

Yakın zamanda SpA'nın genetik kökenini aydınlatan önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. AS'de, HLA-B27'ye ek diğer MHC (yani B * 40: 01) ve MHC dışı (IL-1A) gen etkilerini doğrulayan son çalışmalarla birlikte, 'Genome-wide association studies' (GWAS), diğer gen ve genetik bölgeler (kromozom 2 ve 21 üzerindeki gen bölgeleri, IL-1R2, ANTXR2 ve STAT3, TNFR1, TRADD, CARD9) kadar 'Endoplasmic reticulum associated protein 1'(ERAP1) ve IL23R gibi diğer genlerin önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir (35).

2.1.4.Patogenez

SpA'lar, hedef dokuda inflamasyon ve yapısal hasara neden olan, genetik yatkınlıkla beraber immün sistem ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim ile ortaya çıkan multifaktöriyel hastalıklardır. SpA gelişimi üzerine yapılmış birçok yeni araştırma osteoproliferasyon ve ankiloza neden olan belirgin kemik doku remodelingi yanı sıra doğal ve kazanılmış immünitenin önemli rol aldığını göstermiştir (42).

2.1.4.1.Entezit ve İmmünpatogenez

Spa'ların karakteristiği entezis bölgelerinin inflamasyonudur (43). Anatomik diseksiyon ve görüntüleme çalışmalarında bir grup araştırmacı entezisi, komşu tendon, kıkırdak doku, yağ yastığı, bursa ve sinoviyum ile birlikte ligament veya tendon sonlanma alanını kapsayan, primer amacı mekanik stresi dağıtmak olan bir organ olarak tanımlamıştır (44).

Bu inflamasyonu tetikleyen iki hipotez mevcuttur. Birincisi mekanik stres veya bakteriyel bileşenlerle tetiklenen lokal inflamatuar yanıtların, otoimmün süreçlerin tetiklediği inflamasyonu şiddetlendirebileceği olabilir (45). İkincisi de SpA'lı hastalarda tanımlanmış kıkırdak proteoglikanlarına karşı hücre aracılı otoimmün reaksiyonlardır (46).

Literatürde ileri sürülen hipotezlerde SpA'ların patogenezi net aydınlatılamamıştır. Tüm bu hipotezler, immün sistem ile HLA-B27 alleli, spesifik bakteriyel patojenler ve barsak mukozasının birlikte etkisi ile nasıl hastalık meydana getirebileceğini açıklamayı araştırmaktadır (47).

HLA-B27'nin Spa patogenezindeki rolünü açıklayan üç hipotez bulunmaktadır:

1.Aritrojenik peptid hipotezi: self ve / veya patojen kaynaklı peptidler seçilir ve HLA-B27 formlarıyla otoreaktif CD8 + T hücrelerinin T hücre reseptörü (TCR) tarafından tanınması için sunulur

2.Yanlış katlanmış B27 hipotezi: B27'nin endoplazmik retinakulum içinde yanlış katlanması SpA'ların gelişimini destekleyen hipotez olan hücresel

fonksiyon üzerinde etkilere sahip olan (örn; IL-23 salınması ile sonuçlanan) endoplazmik retinakulum stresine, katlanmamış protein yanıtlarına ve otofajiye neden olur.

3. Hücre yüzeyi B27 serbest ağır zincir ekspresyonu ve immun tanıma hipotezi: Dimerler içeren B27 serbest ağır zincirleri, inflamasyonu tetiklemek için 'killer immunoglobulin–like receptors' (KIR) ve / veya lökosit immünoglobulin benzeri reseptörler taşıyan hücreler tarafından tanınan hücre yüzeyinde eksprese edilir (39).

Halen HLA-B27 tanı için en iyi genetik belirteçken, CRP hastalık aktivitesini ölçmek için dolaşımda saptanan, yapısal progresyonu ve tedavi yanıtını gösterebilen en iyi belirteçtir. İlginç bir şekilde TNFα, interlökin-17 (IL-17) ve interlökin-23 (IL-23) gibi hastalığın patogenezinde ve tedavi hedefinde anahtar rol alan moleküller, hastalık özellikleri ve progresyonuyla sınırlı ilişki göstermektedir (2).

SpA'lardaki inflamasyonun temel tetikleyicisinin bilinmemesine rağmen, çeşitli türden kanıtlar IL-23 ve IL-17 yi içeren yolaklardaki hücre ve molekülleri içermektedir (48, 49). IL-23, AS, PsA ve ReA'da Th17 sinyal yanıtlarının sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Bu Th17 sinyal yanıtları doğal bağışıklık lenfoid hücreleri yanı sıra konvansiyonel CD4+ hücreleri kapsar ve her ikisi de barsak mikrobiyotası ile yakından ilişkilidir(50).

SpA'lı hastaların yaklaşık %60-70'inde mikroskobik barsak inflamasyonu gözlenir(51). SpA'da barsak ve eklem inflamasyonu ortak immünopatojenik mekanizmalar içerir. Barsak mikrobiyomundaki değişiklikler barsak inflamasyonu için predispoze olan patojenik ortakçı bakteri artışına neden olabilir (52).

AS nedenleri henüz bilinmese de, bir dizi çalışma AS'de hastalık aktivitesi ile sitokinlerin korelasyonunu açıkça göstermiştir (53, 54). Aslında IL-6, IL-17, transforming growth factor beta-1(TGFβ-1), 'macrophage colony-stimulating factor' (M-CSF), 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) ve 'soluble Interleukin-2' (IL-2) reseptörün AS progresyonuna büyük ölçüde katkıda bulunduğundan şüphelenilmektedir (54, 55).

2.1.4.2 Yapısal hasar

SpA'larda fibrokartilajinöz entez bölgeleri etkilenir. Başlangıçta lenfoplazmositik inflamatuar infiltrasyonun olduğu bu bölgeler görüntüleme yöntemlerinde erozyon gibi gözlenir.

Enkondral yeni kemik oluşumuyla bu lezyonların onarımı enteziti oluşturur (56). Enkondral yeni kemik oluşumu bir dizi olaylar içerir; öncelikle preosteblastların kolonizasyonu için kondrosit apopitozu, ardından preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik matriks içine gömülmüş osteositlerden oluşan bir doku üreten osteoblastlar tarafından kemik matriks sekresyonudur (57). Bu mekanizma vertebrada gerçekleşirse sindesmofit oluşumu ile sonuçlanır. Osteoproliferasyon sindesmofitlerin oluşumu ve büyümesi ile sonuçlanır ve hastalığın karakteristiği olan yapısal hasara başlıca katkıda bulunur (58).

SpA'lı hastalarda artmış olan osteoproliferasyonda, Wnt yolağı olası mekanizmalardan biridir. Wnt proteinleri, gen transkripsiyonunu etkileyen intrasellüler sinyal yolaklar aracılığıyla kemik formasyonunun önemli düzenleyicilerindendir. Wnt en az 4 farklı yol kullanır bunların içinde en iyi tanımlanmışı Wnt/beta-katenin yolağıdır (59). Wnt sinyal yolakları osteoblast proliferasyon ve fonksiyonlarını etkiler (60).

SpA'da inflamasyon ve osteoproliferasyon kısmen ilişkisiz olaylardır çünkü osteoproliferasyon inflamatuar aktivite düşük olduğunda da gelişebilir. TNFα inhibitörleri ile inflamasyon tedavi edilebilse de, 2 yıllık takipte sindesmofit oluşumu üzerine etkilerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (61, 62). Düzenli nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ise radyolojik progresyonu yavaşlatabilir (63).

2.1.5 Klinik

SpA'lar ortak klinik, görüntüleme ve genetik özelliklere sahip bir grup hastalıktır. AS, PsA, ReA, IBH ilişkili SpA ve sınıflandırılmamış SpA'yı kapsarlar (64).

AS kronik, ilerleyici inflamatuar romatizmal bir hastalıktır. Başlıca sakroiliak eklem ve aksiyel iskeleti tutar. Esas klinik bulgusu bel ağrısı ve omurganın ilerleyici tutukluluğudur. Kalça ve omuzların oligoartriti, entezopati ve anterior üveit yaygın görülürken, kalp ve akciğer tutulumu nadirdir (65).

2.1.5.1 Eklem tutulumu

En tipik semptom inflamatuar tipte bel ağrısıdır. Ağrı genellikle sinsi başlangıçlıdır. Bel veya kalça bölgesinde derinde hissedilir. Bir başka önemli bulgu 30 dakika veya daha uzun süren, aktiviteyle azalan inaktiviteyle artan sabah tutukluluğudur. Başlangıçta bel ağrısı aralıklıyken, zaman geçtikçe sürekli hale gelir. Ağrının özellikle gecenin ikinci periyodunda şiddetlenmesi yaygındır ve hasta bu sebeple kalkıp dolaşma ihtiyacı duyar (66). ASAS tarafından 2009'da oluşturulan inflamatuar bel ağrısı kriterleri sinsi başlangıç, gece ağrısı (yataktan kalkmayla düzelen), 40 yaşın altında başlangıç, egzersizle düzelme, istirahatte düzelmeme olmak üzere toplam beş tanedir. Bu 5 kriterden 4'ünün varlığı inflamatuar bel ağrısını tanımlar. ASAS inflamatuar bel ağrısı kriterlerinin kolay hatırlanması için ' Insidious onset, Pain at night, Age <40, Improvement with exercise, No improvement with rest, iPAIN kısaltmasını önermiştir (67).

Ağrı sıklıkla torasik omurgada da hissedilir. Servikal tutulum tipik olarak geç oluşur fakat baskın olabilir (66).

Entezis bölgesi, tendon, ligament, eklem kapsülü veya fasyanın kemiğe tutunduğu yerdir. Entesopatiler çoğu artropatide görülür fakat entezit olarak isimlendirilen inflamatuar entezopati SpA'nın esas bulgusudur (68). Ağrılı inflamasyon şeklinde tanınırlar. Klasik olarak entezis bölgeleri aşil tendonu ve plantar fasya insersiyon alanı olmasına rağmen, diz çevresi, pelvis, omurga(vertebral ligament insersiyonu), göğüs kafesi, omuz ve dirsek gibi vücudun çoğu bölümünde gözlenebilir (69). Entezitleri değerlendirmek için farklı skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Sinovit enfeksiyon, travma, kristaller ve kartilaj destrüksiyonu gibi çoğu uyarana gelişen ortak yanıttır. SpA' da görülen sinovit, entezitten bağımsız

farklı bir antitedir (70) ve romatoid artritte gelişen sinovite histolojik olarak benzerdir (71). SpA'daki subklinik sinovit için alternatif bir açıklama, entesitten lokal salınan büyüme faktörleri ve proinflamatuar sitokinlerin nedeniyle geliştiğidir ve sinovit sekonder bir olaydır (72). Periferik eklem tutulumu, sıklıkla inflamatuar bel ağrısı ile birlikte bulunur. Omuz ve kalça eklemleri en sık tutulan periferik eklemlerdir. Hastalığın seyri sırasında hastaların 1/3'ünde görülür. Kalça tutulumu genç başlangıçlı hastalığı olanlarda ve daha şiddetli aksiyel hastalığı olanlarda yaygındır (73). Koksofemoral eklem hastalığının klinik paterninde tipik inguinal ağrı ve kalça hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık gözlenir (74). AS'li hastaların %30 kadarında kalça ve omuz dışındaki eklem tutulumu görülür. SpA'larda 3 farklı şekilde gözlenebilir: alt ekstremiterde asimetrik büyük eklem oligoartriti, romatoid artrit (RA) benzeri küçük eklem tutulumu ile poliartrit ve distal interfalangeal eklem artriti (72). Klinikte eklemde şişlik ve hassasiyet değerlendirilir.

Daktilit, sosis parmak nedeni olan bir parmağın inflamasyonla uniform şişliğidir ve PsA için önemli bir bulgudur (75). Sinovit, tenosinovit, entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur.

2.1.5.2 Eklem dışı tutulum

Eklem sistemi ile ilişkili olmayan tüm durumlar ve semptomlar eklem dışı belirtiler olarak kabul edilir. Bu belirtiler iki gruba ayrılabilir: deri, göz, barsak veya ürogenital sistem tutulumu gibi SpA kavramıyla ilişkili olanlar ve akciğer, kalp, böbrek ve sinir sistemi tutulumu gibi uzun dönem kronik inflamatuar süreçleri yansıtanlar (76).

SpA kavramıyla ilişkili olan belirtiler nispeten daha sık gözlenirler (%20-60). Hastalık progresyonunun herhangi bir anında gelişebilirler ve bazen aksiyel ve periferik inflamatuar süreçlerle ilişkili olabilirler (77).

Diğer taraftan böbrek, kalp, akciğer ve sinir sistemi belirtileri çok nadirdir (%1-5). Sıklıkla subkliniktir, genellikle uzun dönem hastalıkla ilişkilidir ve eklem belirtilerinden ilişkisiz gelişirler (76). AS'li hastalarda üveit en sık görülen eklem dışı bulgudur. Üveit, iris, siliyer cisim ve koroidi kapsayan,

kanlanması ve pigmentasyonu bol olan gözün orta katmanı üveanın inflamasyonudur. İridosiklit olarak bilinen anterior üveitte iris ve siliyer cisim, koryoretinit olarak bilinen posterior üveitte ise retina ve koroid etkilenimi olur (78). AS hastalarında hastalık süresince üveit gelişme oranı %20-30 ‘ dur. Üstelik uzamış hastalık süresi ile üveit prevalansı artar. %90 oranında anterior üveit, akut ve tek taraflı olarak gözlenir (79). Klinik olarak anterior üveit, kırmızı göz, bulanık görme, fotofobi, periorbital ağrı ve baş ağrısı ile tanınır. Ciddi komplikasyonları ve tedavi edilmediğinde körlüğe neden olabilmesi nedeniyle üveit tedavisine en erken dönemde başlanmalıdır (80).

Cilt tutulumu plak ve palmopüstüler psöriazisten başka eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve keratoderma blennorrhagica şeklinde de olabilir (64). Çeşitli serilerde tipik AS’li hastalarda eş zamanlı psöriatik lezyonların görülme sıklığı %10-25 olarak saptanmıştır. Psöriazisi olanlarda sakroiliak eklem ve omurga tutulumu %5 oranında gözlenir. Eş zamanlı psöriazisi olan hastalar daha fazla periferik eklem tutulumuyla ilişkilidir (81). Ayrıca psöriazis ile birlikteliği, primer AS veya AS ilişkili inflamatuar barsak hastalığına göre hastalık seyrini daha fazla kötüleştirmektedir (82).

AS’li hastaların %5-10’u crohn ya da ülseratif kolit gibi inflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkilidir (83). İleokolonoskopiyle saptanan subklinik barsak inflamasyonu AS’li hastaların %25-49’unda saptanmıştır ve barsak biyopsilerinin histolojik analizi ile tespit edilen mikroskobik lezyonlar barsak inflamasyonunun makroskobik bulgularından %50-60 kadar bir prevalansla daha sık bulunmuştur (84).

İki tip inflamasyon tanımlanmıştır: akut inflamasyon (enfeksiyonlarda görülen tip), ağırlıklı olarak geçici artrit ile ilişkili; ve kronik enfeksiyon (Crohn hastalığına benzer), daha sıklıkla kalıcı artrit ile ilişkili. Özellikle periferik eklem inflamasyonunun seyri sıklıkla barsak inflamasyonu ile paralellik gösterir (85).

Kardiyak tutulum AS’li hastaların %2-10’unda bildirilmiştir (86). Kadiyak tutulum aort yemezliği, çıkan aortada aortit, atriventriküler blok veya dal blokları şeklinde olabilir. En sık gözlenen komplikasyon sinir ileti

bozuklukları ve aort yetmeliğidir. Mitral yetmezlik AS'de nadir gözlenir fakat kardiyak yetmezliğe neden olabilir (87).

Renal tutulum insidansı AS'li hastaların %10-30'u arasında görülür (88). Nadir görülmesine rağmen sekonder amiloidoz, nonsteroid antiinflamatuar ilaç nefropatisi ve glomerulonefritler görülebilir (89). TNF alfa akut inflamasyon süresince karaciğerde IL-1, IL-6 ve serum amiloid A (SAA) üretimini arttırır ve amiloidoz patogenezinde rol oynar (90). İdrar analizi tüm hastalara periyodik olarak yapılmalı, tam idrar tahlilinde dipstick ile (++) proteinüri saptanan hastalarda 24 saatlik idrarda protein atılımına bakılmalı, proteinüri 500 mg/gün olan hastalar amiloidoz varlığı açısından araştırılmalıdır (91).

Plevropulmoner tutulum prevalansı literatürde %0-30 arasında değişkenlik gösterebilir (92). Akciğer radyografisi ile geniş vaka serilerinde bu oran sadece % 1,2 olarak saptanabilmiştir (93). Hastalıkla ilişkili en yaygın tutulum şekilleri apikal fibroz, interstisyel tutulum ve plevral kalınlaşmadır (94).

SpA'lı hastalarda osteoporoz insidansı artmıştır (95). İki prospektif çalışmada baskın olarak aktif hastalığı olan hastalarda vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (96, 97). Vertebra osteoporozu, patolojik vertebra fraktürlerine neden olabileceğinden önemli bir eklem dışı bulgudur (98). Kemik kaybında inflamasyon anahtar rol oynar ve antiinflamatuar ilaçların kemik üzerine beklenildiği gibi yararlı etkileri vardır (99).

En önemli periferik nörolojik tutulum lomber stenoz ve kauda equina sendromuyken santral nörolojik belirtiler servikal subluksasyon nedeniyle gelişen medulla spinalis basısıdır (98).

AS tanısı almış hastalarda eklem dışı bulguların taranması tedavi kararında önemlidir. Ağrılı kırmızı göz, diyare, deri/tırnak problemleri ve açıklanamayan kilo kaybı veya ateş ileri değerlendirme gerektiren klasik kırmızı bayraklardır (88).

2.1.6 Tanı kriterleri

AS epidemiyoloji araştırması için popülasyon incelemelerinde kullanılan kriterler Roma'da 1961 yılında belirlenmiştir. Bu kriterler daha sonra 1966'da New York'ta yeniden gözden geçirilmiştir (100). AS tanısı için geliştirilen Roma (1961) (Tablo 1) ve New York (1966) (Tablo 2) kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle en son Van der Linden tarafından 1984'te New York kriterleri modifiye edilmiştir (24) (Tablo 3). Bu kriterlerde her bir klinik kriter eşit öneme sahiptir ve sadece bir klinik kriter varlığı yanında bilateral grade 2-4 veya tek taraflı grade 3-4 sakroiliit ile kesin AS tanısı konulabilir. Bu durum, New York kriterleri ile karşılaştırıldığında Modifiye New York kriterlerinin sensitivitesini arttırmıştır (101).

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1961 Roma Kriterleri

Klinik kriterler

1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber bölgede hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis öyküsü veya belirtisi

Radyolojik kriter

6. Bilateral sakroiliite ait radyolojik bulgular (bu iki taraflı SİE osteoartritini dışlayacaktır)

Kesin AS

1. İki taraflı Evre 3–4 sakroiliit + en az 1 klinik kriter
2. En az 4 klinik kriter

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1966 New York Kriterleri

1. Lomber hareketin üç planda kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon, lateral fleksiyon)
2. Lomber omurgada ya da dorsolomber bölgede ağrı
3. Göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)

Radyolojik evreleme:

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

Kesin AS

1. Evre 3-4 bilateral sakroiliit + en az 1 klinik kriter
2. Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliit + 1. klinik kriter veya 2. ve 3. klinik kriter.

Olası AS

Evre 3-4 bilateral sakroileitis - klinik kriter yok

Tablo 3. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

A.Tanı

1.Klinik kriterler

a.En az 3 ay süreyle olan egzersizle düzelen, istirahatte iyileşmeyen bel ağrısı ve tutukluluğu

b.Lomber vertebra hareketlerinde sagital ve frontal planlarda kısıtlılık

c.Yaş ve cinsiyet için belirlenen normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda azalma

2.Radyolojik kriter

Bilateral grade 2-4 sakroiliit veya unilateral grade 3-4 sakroiliit

B.Sınıflandırma

1.Kesin AS tanısı için en az bir klinik kriterle beraber radyolojik kriter

2.Olası AS tanısı için;

a.Üç klinik kriter varlığı

b.Tek başına radyolojik kriter varlığı (diğer sakroiliit nedenleri düşünülmelidir)

Bundan sonra, sakroiliak eklemlerin radyolojik hasar varlığı olmaksızın, aksiyel ve periferal semptomlarla ortaya çıkan hastaları sınıflandırmayı amaçlayan iki dizi kriter yayınlanmıştır (25, 26).

20 yıl önce MRG'nin kullanılmaya başlanması erken evre aksSpA hastalarının daha iyi değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Yapısal değişiklikleri gösteren konvansiyonel radyografiye ek olarak sakroiliak eklem inflamasyonunu gösteren pozitif MR bulguları ve HLA-B27' yi kapsayan yayınlanan yeni aksSpA klasifikasyon kriterleri ile SpA spektrumu genişletilmiştir (102).

SpA'lar kliniğine göre ikiye ayrılır: aksiyel semptomların ön planda olduğu axial SpA (aksSpA) ve periferik semptomların ön planda olduğu periferik SpA (pSpA). Modifiye New York kriterlerindeki radyolojik sakroiliit varlığının gerekliliği aksSpA tanısında gecikmeye neden olmaktadır. MR görüntüleme ile sakroiliak inflamasyonunun erken saptanması radyografik yapısal değişikliklerden önce hastalığı kanıtlamaktadır. Bu bulgular aksSpA şemsiyesi altında hastaları, radyografik aksSpA(r-aksSpA) ve nonradyografik aksSpA(nr-aksSpA) olarak gruplandırmıştır. ASAS), aksSpA ve pSpA için kriterler yayınlamıştır (25, 26, 103).(Tablo 4, Tablo 5)

Tablo 4. ASAS Aksiyel SpA Tanı Kriterleri

En az 3 ay süreyle bel ağrısı olan, <45 yaş hastalarda

Görüntülemede sakroiliit	HLA-B27
+	+
en az bir SpA bulgusu	en az iki SpA bulgusu

Görüntülemede sakroiliit -MR'da akut(aktif) sakroiliit varlığı veya -Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit varlığı	SpA bulguları inflamauar bel ağrısı artrit entezit(topuk) üveit daktilit psöriazis Chron hastalığı/ülseratif kolit NSAI ilaçlara iyi yanıt SpA aile hikayesi HLA-B27 CRP yüksekliği

Tablo 5. ASAS Periferik SpA Tanı Kriterleri

Artrit veya Entezit veya Daktilit

+

Aşağıdakilerden en az biri	veya	Aşağıdakilerden en az ikisi
-psöriazis		- artrit
-inflamatuar barsak hastalığı		- entezit
-geçirilmiş enfeksiyon		- daktilit
-HLA-B27		- inflamatuar bel ağrısı öyküsü
-üveit		- SpA açısından pozitif aile hikayesi
-görüntülemede sakroiliit (radyografi veya MR)		

2.1.7 Fizik muayene bulguları

Erken tanı için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Sistemik muayenenin yanında spinal mobilite, sakroiliitis, entezis, göğüs ekspansiyonu, postür ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Spinal mobilitede, lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon ve lateral fleksiyon hareketlerinde kısıtlanma vardır. Schober testi öne fleksiyon ve hiperekstansiyondaki kısıtlanmayı değerlendirmede faydalıdır. Hasta dik durur; beşinci lomber spinöz çıkıntı üzerindeki deriye bir işaret ve 10 cm üzerine diğer bir işaret konulur. Hastadan dizlerini bükmeden öne eğilebildiği kadar eğilmesi istenir. İşaretler arasındaki uzaklık 15 cm'e ulaşmazsa, bu azalmış lomber spinal mobiliteyi gösterir. Normal lomber lordozun erken kaybı da inspeksiyonda gözlenebilir (104). Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan Modifiye Schober testinde ise lumbosakral bileşke hizasındaki Venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan farkın ölçümü 20 cm'in altında ise fleksiyonda kısıtlanmayı gösterir (105)

Servikal fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyonlarda da kısıtlanma gözlenebilir. Oksiput-duvar mesafesi ölçülerek fleksiyon deformitesinin derecesi ve progresyonu değerlendirilir.

Sakroiliak eklem üzerine basınç uygulanmasıyla ve kalçanın maksimum fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon hareketleri ile ağrının oluşması sakroileit lehine değerlendirilmektedir. Sakroiliak germe testleri, sakroileit varlığını değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Gaenslen testinde; hasta sırt üstü yatar pozisyonda bir kalça ve dizi fleksiyonda karnına doğru çeker, hekim diğer kalça ve dizi yatak kenarından sarkıtarak ekstansiyona zorlar, sakroiliak eklemde ağrı oluşması testin pozitif olduğunu göstermektedir. Mennel testinde; hasta yan yatırılır, hasta alttaki kalça ve dizi maksimum fleksiyona getirerek karnına çeker, hekim diğer kalçayı maksimum ekstansiyona getirir, ağrı oluşması testin pozitif olduğunu

göstermektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde fibrosiz ve ankiloz geliştiğinde sakroiliak eklemde ağrı hissedilmeyeceği de bilinmektedir (106).

Kalça tutulumlarında eklem hareket kaybı ve ağrı ilk önce internal rotasyonda gözlenir.

Periferik eklemler muayene edilerek şiş ve hassas eklemler değerlendirilir.

Entezis muayenesinde iskial tuberositaslar, büyük trokanterler, spinöz prosesler, kostokondral ve manubriosternal bileşkeler, iliak kristalar, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir (107).

Göğüs ekspansiyonu, 4. interkostal aralık seviyesinden (erkeklerde meme başı, kadınlarda meme altı hizasından) göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark ile saptanır. Kostosternal, kostovertebral eklem ve torakal vertebra tutulumu değerlendirilir. Yaş ve cinsiyetten etkilenmekle birlikte bu farkın 5 cm altında olması anlamlıdır. Hastalığın erken dönemlerinde kısıtlanma gözlenebilir (108).

Postür bozulmaları hastalığın yıllar boyu ilerlemesiyle lomber lordozda giderek artan azalma ve torakal kifoz gelişmesi ile birlikte tüm omurgada sertleşme gözlenir. Karın öne doğru çıkıntı yapar, solunum başlıca diafragmatik hareket ile olur. Bu tipik bulgular genellikle 10 yıl veya daha uzun süreli hastalık sonrası gelişir (104).

2.1.8 Laboratuvar bulguları

AS tanısı için spesifik bir belirteç yoktur. Hastaların yaklaşık %75'inde artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya CRP bildirilmiştir. Ancak klinik hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir. Normal düzeyde saptanmaları aktif hastalığı dışlamaz (104).

Romatoid faktör (RF) ya da antinükleer antikor (ANA) testleri, sinoviyal sıvı analizleri ve sinoviyal biyopsi spesifik değildir.

Hastaların %15'inde hafif normokrom bir anemi olabilir (104).

Hastaların % 50-60'ında serum IgA düzeyi hafif-orta derecede artmış olarak saptanabilir ve özellikle akut faz reaktanları, hastalık aktivitesi ve periferik eklem tutulumuyla korelasyon gösterir.

Alkalen fosfataz ve kreatin kinaz seviyelerinde artış gözlenebilir fakat klinik olarak önemi belirlenememiştir(109).

AS ve diğer SpA'lar HLA-B27 yokluğunda da gelişebileceği için HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması uygun değildir.

2.1.9 Görüntüleme

Görüntüleme AS'nin tanı, takip, sınıflanmasında önemli yere sahiptir. Standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir, fakat klinik uygulama ile ilgili olarak MRG ve ultrasonografi (USG)'nin önemli yeri vardır (110)

Konvansiyonel X-ray görüntüleme AS tanısı için standart görüntüleme yaklaşımıdır (111). X-ray görüntülemede sakroiliit genellikle simetriktir ve subkondral kemikte düzensizleşmeyi izleyen komşu kemikte erozyonlar ve sklerozdan oluşur. Eklemin alt 2/3 sinovyal bölümündeki değişiklikler ve komşu subkondral kemiğin inflamatuar kondriti ve osteitinden kaynaklanır. Erozyonlar ve subkondral skleroz özellikle iliak kanatta izlenir bu da eklemin iliak tarafını kaplayan kıkırdağın, sakral tarafa kıyasla daha ince olmasındandır (105).

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurgada ve sakroiliak eklemlerde gözlenir (105).

Röntgen bulguları erken ve geç olarak iki evreye ayrılabilir.

Erken değişiklikler: AS' de en erken bulgular sakroiliak eklemde görülür.

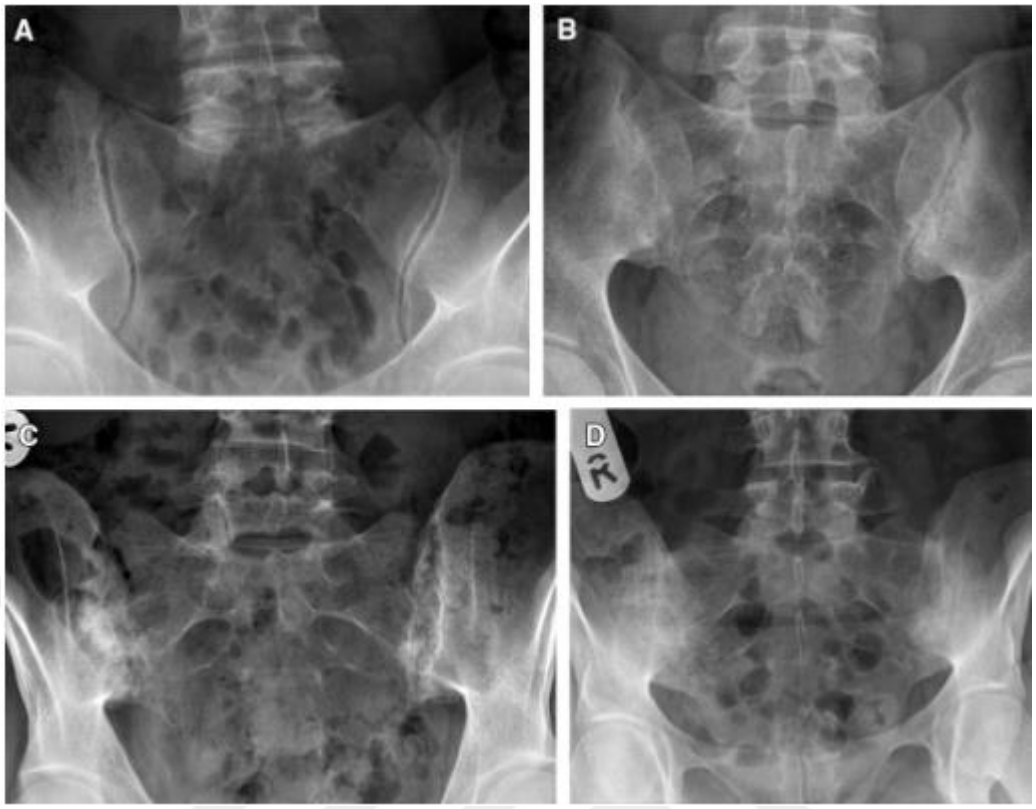
Erken dönemde eklem kenar keskinliği kaybolur. Birlikte subkondral kemik erozyonu, periartiküler osteoporoz veya skleroz bulunabilir. Karakteristik bulgular bilateral ve sıklıkla simetrik tutulumdur. Spinal bölgede AS'de ilk değişiklikler olarak, vertebra cisimleri antero-süperior ve antero-inferior köşelerinde küçük erozyonlar şeklinde izlenir ve reaktif yeni kemik oluşumuyla köşeler sklerotik hale gelir (shiny corners). Buna Romanus lezyonu denir (112).

Geç değişiklikler: Bu değişiklikler başlıca, erozyonun osteoblastik reaksiyonla onarımı, reossifikasyon ve ankilozdur. Onarım olayı başladığı noktada durmaz, daha ileriye geçer. Aşırı onarım sonucu ligamentlerin kemiklere yapıştığı bölgelerde, yumuşak doku içerisine doğru uzanan yeni kemik oluşumları görülür. Bu yeni kemik oluşumlarına entesofit denir. İliumun dış kenarları, iskion kolu ve kalkaneusun posterior ve plantar yüzeyi, bu değişikliklerin sık görüldüğü yerlerdir. Vertebraların gövdelerinin ön yüzlerindeki konkavite, aşırı onarıma bağlı olarak düzleşir ve vertebralarda kareleşme izlenir. Diskin annulus fibrozusunun dış tabakasında ve longitudinal ligamentlerde önce kalsifikasyon, sonra longitudinal ossifikasyonlar gelişir (sindezmofit). Bu olay, genellikle dorso-lomber bölgeden başlayıp yukarı ve aşağı doğru ilerler. Disk aralıklarında kapanma yoktur. Bu görünüm, bambu kamışına benzetilmiştir. Ankiloze spinal kolonda disko-vertebral bileşkede eroziv değişiklikler meydana gelebilir (Andersson Lezyonları). Atlantoaksiyal eklem tutulumu her tip SpA'da görülebilir ve radyolojik bulguları RA'dan farksızdır. Geç değişiklikler sonucu sakroiliak eklemde ankiloz gelişir (113).

Modifiye New York kriterlerine göre sınıflama yapılırken radyolojik derecelendirme kullanılır (114). (Tablo 6)

Tablo 6. Sakroiliitin modifiye New York kriterlerine göre derecelenmesi

Evre 0: Eklem normal
Evre 1: Şüpheli değişiklikler
Evre 2: Minimal değişiklikler (skleroz, hafif erozyon)
Evre 3: Orta derecede değişiklikler (şiddetli erozyon, eklem aralığı genişlemesi, kısmi ankiloz)
Evre 4: Ankiloz



Şekil 1: New York kriterlerine göre radyografide sakroiliit şiddetinin derecelendirmesi. (A) eklem yüzlerinde hafif silinme ile evre 1 değişiklikler. (B) sol sakroiliak eklemde erozyonlar ve orta derecede periartiküler skleroz ile evre 2 değişiklikler. Sağ tarafta parsiyel ankiloz varlığı ile evre 3 değişiklikler. (C) Bilateral ciddi eklem erozyonları, sklerozu ve eklem aralığında genişleme ile grade 3 değişiklikler. (D) her iki sakraoiliak eklemde tam ankiloz ile evre 4 değişikikler (115).

Düşük duyarlılık ve özgünlüğünden dolayı konvansiyonel radyografi hastalığın erken evresinde kısıtlı değere sahiptir (116). Klinik semptomları olan, radyografik sakroiliiti olmayan erken evre AS hastaları olduğu da bilinmektedir. Radyografik bulgular ile desteklenmeyen aksiyel SpA'ların %12'sinin ortalama iki yıl içinde AS'ye dönüştüğü gösterilmiştir (117).

MRG, Bilgisayarlı tomografi (BT) ve 'single-photon emission computed tomography' (Spect)'nin sakroiliak eklemi görüntülemede konvansiyonel radyografiye göre birçok avantajı vardır.

MRG, sakroliliak eklemin multiplanar görüntülenmesinde, yumuşak doku ve kemik ödemi göstermedeki üstünlüğü nedeniyle tercih edilir (115). Kemik iliği ödemi/osteoitis, sinovit, entezit ve kapsülit gibi aktif inflamatuar lezyonları değerlendirmek için short-tau inversion recovery(STIR) ve T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansları önerilmektedir ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüleme sekansları da bu amaç için kullanılabilir (118). Skleroz, erozyon, yağ depolanması ve ankiloz gibi kronik/yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla ise T1 ağırlıklı MR görüntüleme sekansları daha iyidir (119). Sakroiliak eklemdeki hem inflamatuar aktivite hem de yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla en yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri Berlin Skoru ve 'Spondyloarthritis Research Consortium of Canada' (SPARCC) skorlama sistemidir (120). AksSpA tanısı için ASAS, MRG'de subkondral veya periartiküler kemik iliği ödeminin tek kesitte gözlenebilir iki veya daha fazla lezyon veya ardışık iki veya daha fazla kesitte gözlenir tek lezyon varlığını önermektedir (38). T1 ağırlıklı sekanslarda sakroiliak eklemde erozyon gözlenmesi sensitiviteyi arttırmaktadır (121). SpA ilişkili sakroiliit tanısında ayırıcı tanıda infektif sakroiliit, osteitis kondensans ilii, dejeneratif değişiklikler, stres kırıkları, hiperparatiroidizm düşünülmelidir (122). Spondiloartit tanısını destekleyebilecek ek bulgular BT'de faset eklem erozyonları, faset osteofitleri ve parafasetal ossifikasyonlar iken MR'da faet eklem efüzyonları, faset eklem füzyonu, kemik iliği ödemi ve fasetlerde yağlı değişiklikler, trokanter ve iskial tuberositazda entezit, akut dönemde alt lomber vertebra anterior ve posterior köşelerinde kemik iliği ödemi (corner sign) ve kronik dönemde yağlı değişiklikler, köprüleşen sindesmofitler, kalça eklem efzüyonu ve sinovitidir (122).

USG, SpA'lı hastalarda entezit, sinovit, tenosinovit, bursit ve kemik erozyonlarını değerlendirmede kullanılabilinen önemli bir görüntüleme yöntemidir (123).

BT, kemik yapıda değişiklikler meydana gelmişse MR görüntülemeye üstün olabilir (111). Erken hastalık görüntülenmesinde yararlıdır fakat radyasyon nedeniyle hastalık takibi MR görüntüleme ile yapılmalıdır.

Subkondral demineralizasyon, erozyon, subkondral skleroz ve kemik köprüleşmeleri SpA'lardaki sakroiliitle ilişkili BT bulgularıdır (122).

2.1.10 Tedavi

SpA tedavisinde esas hedef hastalık aktivitesini azaltmak ve eklem hasarını kontrol altına almak, sosyal katılımı kadar fonksiyonel yeterliliğini korumak ve yaşam kalitesini düzeltmektir (124).

Nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere iki gruptur.

2.1.10.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavinin köşetaşı hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir (125).

2008'de yapılmış bir Cochrane derlemede fizyoterapinin etkileri incelenmiştir. Bu derlemede ev egzersiz programı veya gözetimli egzersiz programlarının ağrı, fiziksel fonksiyon, omurga hareketliliği ve hasta genel değerlendirmesinde egzersiz almayanlara göre daha iyi sonuçlar gösterdiği saptanmıştır ve gözetimli grup fizyoterapisi ev egzersiz programlarından daha etkili bulunmuştur. Aynı derlemede grup fiyoterapisi alan gruba göre hem grup fizyoterapisi hem de spa egzersizlerini birlikte alan grupta sonuçlar daha etkili saptanmıştır (126).

Tanı konulur konulmaz düzenli egzersiz programı başlanmalıdır. Hastalara hastalığının tüm evrelerinde egzersizin önemi anlatılmalıdır. Egzersiz yoğunluğu her hastanın aktivitesi ve evresine göre düzenlenmelidir. Omurga ekstansiyonu, eklem hareket açıklığı ve derin solunum egzersizleri gibi spesifik egzersizler günde en az iki kez yapılmalıdır. Yürüme, oturma ve yatarkenki doğru pozisyon anlatılmalıdır. Dik yürümeleri ve mümkün olduğunca bu pozisyonu korumaları ve çalışırken omurganın öne eğik postüründen kaçınmaları önerilmelidir. Günde birkaç kez 15-30 dakika süreyle yüzüstü yatmaları kifoz gelişimini ve kalçanın fleksiyon kontraktürünü engelleyebilir. Sert zeminde ince yastıkla yatmaları spinal deformite gelişimini azaltabilir. Yüzme ve hidroterapi en etkili tedavi metotlarıdır. Kanedyen veya

walker ciddi kifozu olan veya alt ekstremite artriti olan hastalarda kullanılabilir. Aksiyel hareketliliği sağlayan yüzme, badminton, voleybol, koşu gibi sporlar yüksek kemik kırık riski taşıyan bisiklet, ata binme, boks, futbol gibi sporlara tercih edilmelidir (127).

6-12 hafta süreyle yapılan aerobik egzersizler kardiyopulmoner fonksiyonları iyileştirir (128).

Barsak florasını düzenleyen probiyotiklerin SpA'daki kullanımı ile ilgili yapılmış birkaç çalışmada çelişkili sonuçlar bulunmuştur (129, 130).

Sigara içmek doz bağımlı olarak omurgada yeni kemik oluşumu ve yapısal hasar ilerlemesiyle ilişkilidir. X-ray görüntülemede progresyonu öngörmede, bazal radyografik hasar ve akut faz reaktanlarının yüksekliği kadar önemli bir faktör olmaktadır (128).

Obezite, özellikle PsA olmak üzere SpA gelişiminde önemli rol oynar ve hastalık tedavi yönetimini etkiler. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yanıtlarını etkileyebilir. Obezitenin tedavisi, SpA'lı hastalarındaki önemli komorbidite olan kardiyovasküler hastalıkların uzun dönem tedavisinde önemli yer tutar (131).

Elektroterapinin SpA'lı hastalarda uygulanması ile ilişkili çok az çalışma bulunmaktadır. Günde 2 kez tüm vücut kriyoterapinin AS'li hastalarda BASDAI'de anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Önceki yapılmış çalışmalarda TENS'in ağrı ve tutukluluğu azalttığı gösterilmiştir (132).

2.1.10.2 Farmakolojik Tedavi

2.1.10.2.1 Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

ASAS/EULAR'ın AS tedavisi için 2010 güncel önerilerinde, coksibleri içeren NSAİİ'ler ağrı ve tutukluluk tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak belirtilmiştir (125). Yakın zamanda ACR 2015 önerilerinde NSAİİ'den herhangi birisinin tercih edilebileceği belirtilmiştir (133).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada günlük düzenli NSAİİ kullanımı lüzum halinde kullanımına göre AS'li hastalarda omurgada radyografik progresyonunun inhibisyonu ile ilişkili saptanmıştır (63). Persiste eden aktif hastalığı olanlarda sürekli düzenli NSAİİ kullanımı tercih edilmelidir (125). NSAİİ'ler hem semptomatik hem de vertebral ankiloz gelişimini yavaşlatarak yapısal düzenleyici etkiler gösterirler. Bu ilaçların etkileri antiinflamatuar aktiviteleri ve anormal kemik oluşumunun baskılanması ile olur (134).

Nr-aksSpA'lı hastalarda düşük ya da yüksek dozda NSAİİ kullanımı ile radyolojik progresyon açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (135).

2.1.10.2.2. Kortikosteroidler

Sistemik steroidler yan etkileri ve geçerliliğini doğrulayan verilerin yetersizliği nedeniyle aksSpA tedavisinde genellikle önerilmezler. Fakat etkili veya olası tedavi seçeneği yokluğunda (TNF-a inhibitör kontrendikasyonu varlığında) iyi kontrol edilememiş periferik eklem bulgularında kullanılabilirler. Bu vakalarda şiddetli formların kısa süreli tedavisinde sistemik steroidlerin en düşük uygun dozda kullanımı önerilmektedir (136).

Tersine, intraartikular ve yumuşak doku kortikosteroid enjeksiyon uygulamaları, mono ve oligoartritte yaygın olarak önerilmektedir (137).

2.1.10.2.3. Hastalık modifiye edici ilaçlar

Konvansiyonel DMARD'lar (Metotreksat(Mtx), Leflunomid, sulfasalazin) semptomatik tedaviye yanıtsız periferik artriti olan hastalarda düşünülebilir.

Mtx'in AS tedavisinde potansiyel yarar ve zararını değerlendiren randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde biyolojik tedaviler ile mtx'in kombinasyon tedavisinin AS tedavisinde yararlı olup olmadığı değerlendirilmiştir, kombine tedavi ile AS tedavisinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (138). Yine aynı meta-analizde değerlendirilen üç randomize kontrollü çalışmada aktif hastalığı olan AS'li hastalarda mtx ve plasebo grubu

arasında hastalık aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (138). Aksiyel hastalık tedavisinde mtx için kanıt yoktur (125).

Sulfasalazinin AS tedavisinde etkilerini inceleyen cochrane derlemesinde ağrının, hastalık aktivitesinin, radyografik progresyonun azaltılmasında veya fiziksel fonksiyonun ve spinal mobilitenin düzeltilmesinde herhangi bir yararı olduğunu destekleyen yeterli kanıt saptanmamıştır. Bu derlemenin önceki versiyonunda ESH'de azalmanın ve spinal tutukluluktaki iyileşmenin istatistiksel anlamlı olduğu belirtilmiştir (139). Sulfasalazin periferik artriti olan hastalarda tercih edilebilir, aksiyel hastalık tedavisinde kanıtı yoktur (125).

Leflunomid tedavisi ile ilgili van Denderen JC ve ark.'nın yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada, aktif AS hastalarında ASAS %20 yanıtında anlamlı düzelme saptanmamıştır (140).

2.1.10.2.4. Anti TNF tedaviler

Anti TNF tedavi (infliximab, adalimumab, etanercept), ASAS önerilerine göre konvansiyonel tedaviye rağmen persiste eden yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda kullanılabilir (125, 133).

Anti TNF tedavinin özellikle tedavinin erken döneminde başlanmasının ve uzun dönem kullanımının yeni lezyonların gelişim hızını azaltabileceği gösterilmiştir. Daha önceki yapılmış çalışmalarda bu etki gözlenmemiştir.

Aksiyel hastalığı olan hastalarda Anti-TNF tedavi ile eş zamanlı ya da tedavi öncesinde DMARD zorunlu kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

Aksiyel ve eklem/entezis bulguları üzerine çeşitli TNF inhibitörlerinin etkinlik farkını destekleyen kanıt yoktur; fakat inflamatuar barsak hastalığı varlığında, gastrointestinal etkinlik farkı akılda tutulmalıdır (125, 133). İBH varlığında etanercept yerine monoklonal antikor inhibitörü TNF'ler önerilmektedir (133).

AS ve rekürren üveiti olan hastalarda etanercept yerine infliksimab veya adalimumab tedavisi önerilmiştir (133).

Özellikle yanıt azalmasında ikinci bir TNF bloköre geçiş faydalı olabilir.

AS' de TNF inhibitörleri yerine TNF olmayan biyolojik ajanların kullanımını destekleyen kanıt yoktur (125).

2.2 Leptin

Adipoz doku sadece bir depo organı değil aynı zamanda leptin, adiponektin, rezistin, visfatin olarak bilinen çeşitli adipokinlerin üretim yeridir (141). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, böbrekler, testisler, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.

Leptin ob geni tarafından kodlanan bir proteindir (142). Leptinin metabolizma, nöroendokrin ve immun sistem üzerine çeşitli etkileri vardır. Esas görevi iştahın düzenlenmesidir. Düşük leptin düzeyleri, fiziksel aktivite isteğini azaltabilen açlık sinyallerini başlatabilir. Leptin aynı zamanda immünitenin düzenlenmesinde de rol oynar. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistem hücreleri üzerine çeşitli etkileri vardır. T lenfositleri apopitozdan korur ve T hücre proliferasyon ve aktivasyonunu düzenler. T lenfositlerden sitokin üretimini etkiler ve tip 1 yanıtı destekler ve monosit aktivasyonunu, fagositozu ve sitokin salınımı etkiler (4).

Doğal bağışıklıktaki esas etkileri monosit/makrofaj proliferasyonunun ve fagositozunun aktivasyonu, nötrofil kemotaksisi ve bu hücrelerden oksijen radikallerinin salınımı ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu, makrofajlardan TNFα, IL-6 gibi proinflamatuar sitokin salınımıyken, kazanılmış bağışıklıkta ise naif T hücrelerin proliferasyonunu ve bu hücrelerden IL-2 salınımını uyarmaktır (143). Leptin diğer nonspesifk immünolojik uyarıcılar olmadan tek başına olgun periferik kan lenfositlerinin proliferasyon ve aktivasyonunu uyaramaz (4).

Önceki çalışmalar leptinin inflamatuar artrit ve ilişkili hastalıklardaki rolünü değerlendirmek için yapılmıştır. Deneysel antijen kaynaklı artritte, leptin eksikliği olan ob / ob fareleri (ob geninde homozigot mutasyon gösteren fareler) doğal tipte farelere kıyasla daha az şiddetli artrit sergilemiş ve dizin sinoviyal sıvı analizinde azalmış IL-1β ve TNFα düzeyleri göstermiştir (144). Serum leptin düzeylerinde belirgin azalma romatoid artritli hastalarda hastalık

aktivitesinin biyolojik ve klinik ölçümlerinde düzelme sağlamıştır (145). Bu çalışmalar leptinin, Th1 yanıt artışıyla artritin inflamatuar mekanizmalarını etkileyebileceğini göstermiştir (9).

AS hastalarında kontrol grup ile karşılaştırıldığında yağ kütlesinde değişiklik gözlenmemiş ve leptin düzeyleri azalmış olarak saptanmıştır (146).

AS'li erkek hastalarda serum leptin/VKİ(vücut kitle ideksi) artmış ve IL-6 düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile anlamlı ilişkili saptanmıştır. Bu da AS'nin inflamatuar reaksiyonlarında leptinin olası rolü olduğunu öne sürmektedir(9).

Leptin reseptörlerinin, sınıf 1 sitokin reseptör ailesi üyelerinden olan IL-6 reseptörleri ile benzer olduğu gösterilmiştir(147). Leptin reseptörü, IL-6 ilişkili inflamatuar yanıtta leptinin rolünü destekleyen IL-6 sitokin reseptörlerinin sinyal yeteneklerine sahiptir (148).

Leptin, kemik kütlesi yoğunluğunu sağlamak için homeostatik fonksiyon olan kemik yeniden şekillenmeyle ilişkili bir düzenleyicidir. Reseptörlerine veya hipotalamik nöronlara bağlandıktan sonra osteoblastları, kemik oluşumunu ve osteoklast farklılaşmasını düzenler (149).

2.3 İnterlökin-6(IL-6)

Sitokinler, farklı hasarlanmalara yanıt olarak konakçı tarafından sentezlenen bir grup polipeptittir. Farklı hücre fonksiyonlarını etkileyebilir, immünite ve inflamatuar yanıtlarda yer alabilirler (150).

Dolaşımdaki IL-6'nın yaklaşık %30'u adipoz dokudan kaynaklanır. IL-6, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu, adipogenezi ve visfatin sekresyonunu azaltarak ve hepatik glukoneogenezi arttırarak insülin rezistansına neden olur (151). Trujillo ve ark, yüksek konsantrasyonlardaki IL-6 düzeyinin adipoz dokudan leptin üretimini arttırabileceğini ileri sürmüştür (152).

IL-6, eklem yeniden şekillenme için önemli olan osteojenik wnt sinyal inhibisyonunda TNFα ve dkk-1'e eşlik eder. Bu nedenle IL-6, TNFα'yla osteoblast farklılaşmasının inhibisyonunda önemli bir mediatördür. IL-6'yı

yıkmak osteogenezi inflamasyonun negatif konrolünden kısmen kurtarır (153).

IL-6 ‘nın SpA’lardaki rolü açıkça ortaya konulamamıştır. AS’li hastalarda sakroiliak eklemlerde ve serumda düzeyi artmış olarak saptanmıştır (150). MRG ile serum IL-6 düzeyi ile omurga inflamasyonunun korele olduğu saptanmıştır (154).

2.4 Hepsidin

Hepsidin, hepatositler tarafından üretilen 25 aminoasitlik bir peptittir. Doğal bağışıklığın yeni bir mediatorü ve demir düzenleyici bir hormondur. Hepsidin sentezi inflamasyon veya aşırı demir yükü ile artar (155).

Demir karaciğerde hepsidin üretiminin esas düzenleyicisidir fakat IL-6 aracılı inflamasyon hepsidin ekspresyonunu arttırır ve bu durum kronik hastalıklardaki anemiyi açıklayabilir (156).

Yaygın inflamatuar hastalıklar veya sistemik enfeksiyonlara ortak yanıt kanda demir düzeyinde düşüklüktür. Fare modellerinde inflamasyon süresince demir düşüklüğü gelişimi için hepsidine gereksinim vardır. Fakat hepsidin regülasyonundaki inflamatuar sinyaller büyük oranda bilinmemektedir. İnsan karaciğer hücre kültürleri ve gönüllülerde yapılan çalışmalar inflamasyon süresince hepsidinin üretimi için IL-6’nın gerekli ve yeterli sitokin olduğunu göstermiştir (12).

Literatürde ASli hastalarda hepsidin ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

2.5 Wingless Yolakları

Wnt yolağı, SpA’lı hastalarda artmış olan osteoproliferasyonda olası mekanizmalardan biridir. Wnt genlerinin ürünü olan günümüze kadar tanımlanan 19 wnt proteini, lipid modifiye salgı glikoproteinleridir. Wnt proteinleri, hedef hücre zarındaki reseptörlerine bağlanması için sistein içerirler (157).

Wnt sinyal yolakları embriyonik gelişim ve erişkin doku homeostazisinde, eklem ve iskeletin gelişme, büyüme ve dengesi için

özellikle de hücre proliferasyon ve farklılaşmasında çok yönlü yer alır (158, 159). Wnt yolağının aktivasyonu osteoblast proliferasyon ve maturasyonunu uyararak kemik büyümesinde anahtar bir rol oynar (160). Birçok çalışma AS'de yeni kemik oluşumunda wnt yolaklarının rolü olduğunu önermiştir ki inflamasyon ve kemikleşme arasında bir ilişki olabilir (161). T hücrelerinden eksprese edilen IL-22, spondiloartropatili deneysel fare modellerinin pençelerinde Wnt sinyalini ve kemik proliferasyonunu arttırmıştır (162).

Wnt'ler, membranı yedi kez geçen Frizzled (Fzd) reseptör ailesi ve lipoprotein-ilişkili reseptör proteinleri (LRP5/6) olan hücre yüzey reseptör proteinlerine bağlanırlar (163). Günümüze kadar en çok çalışılmış wnt sinyal yolakları b-katenin ilişkili kanonikal, b-kateninden bağımsız kanonikal olmayan planar cell polarity (PCP) and kalsiyum aracılı yolak (Wnt/Ca2+) yolaklarıdır.

Kanonikal wnt yolağında wnt proteinlerinin Fzd ve LRP5/6 reseptörleri ile etkileşimi sonrası glikojen sentez kinaz 3 (GSK-3) inhibisyonu ile b–katenin yıkılması engellenir ve sitoplazmada b-katenin düzeyi artar ve sonunda hedef gen ekspresyonu gerçekleşir (160).

Kanonikal olmayan yolakta, wnt sinyalinin LRP5/6 koreseptöründen bağımsız Fzd aracılı olduğu düşünülür (164).

Kalsiyum aracılı yolak(Wnt/Ca2+) wnt tarafından direk aktive olur. Heterotrimerik G proteinlerine bağlıdır ve hızlıdır (165). Farklı wnt ligandlarının veya Fzd reseptörlerinin nasıl bir spesifik yolak aktivasyonunu gerçekleştireceği henüz net değildir. Mevcut inanış belli bir yolağın spesifitesinin başlı başına spesifik bir ligand/reseptör kombinasyonuna göre belirlenemeyeceği gibi gözükmektedir (166).

2.5.1 Wingless Yolak İnhibitörleri

Salgılanan çeşitli protein aileleri Wnt/B-katenin sinyallerini antogonize eder veya düzenler. sFRP(secreted Frizzled related proteins)'ler ve WIF(Wnt

inhibitory protein) wnt'yi bağlar ve sFRP'ler Fzd için ve dolayısıyla b-katenin ve kanonikal olmayan sinyal için wnt antogonistleri olarak görev yapar (167). Bazı sFRP'lerin ekstraselüler proteinazların düzenlenmesi gibi wnt'den bağımsız aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir (167). Bu proteinde meydana gelen mutasyonlar insanlarda osteoatrtitle ilişkilidir(168).

İki farklı Wnt inhibitör sınıfı vardır: Dickkopf(Dkk) ailesi ve Wise/SOST ailesi.

Dickkopf(Dkk) aile üyeleri ve sklerostin(SOST), LRP koreseptörlerini bağlayarak kanonikal Wnt sinyal yolağını durdurur**.**

2.5.1.1 Sklerostin

SOST gen ürünü olan sklerostin, osteoblast kültürlerinde osteosit kaynaklı bir inhibitördür. Sklerostin, osteositler tarafından mineralizasyon sırasında veya sonrasında yeni oluşan osteon bölgesinde osteoblastların kemik oluşumunu sınırlandırmak için üretilen bir glikoproteindir (169).

Sklerostin, dkk-1 gibi LRP5' i bağlayarak kanonikal Wnt/B-katenin sinyal yolağı antogonistidir ve bu şekilde kemik kütlesini regüle eder (170).

LRP5'de otozomal dominant mutasyonu olan hastalarda sklerostinin LRP5 bağlanması ve inhibisyonuna direnç gözlenir. İlginç bir şekilde SOST genindeki mutasyonlar artmış kemik kütlesi ile seyreden sklerostozis hastalığına neden olur. Bu nedenle LRP5 aktivitesi muhtemelen osteoblast proliferasyonun düzenlenmesi yoluyla kemik kütlesi ile ilişkilidir, buna karşılık sklerostin ve dkk-1 spesifik olarak osteositerde eksprese edilen LRP5'i antogonize ederek kemik kütlesinin negatif düzenleyicisidirler (171).

Muntean ve ark. aktif hastalığı olan aksSpA'lı hastalarda, serum sklerostin düzeylerinde yükseklik saptamışlar ve hastalık aktivitesini bu belirteç ile değerlendirmeyi önermişlerdir. Bu hastalarda sklerostin seviyeleri inflamasyon ve fiziksel aktivite düzeyinden eşit oranda etkilenebilir (172).

AS'de sklerostin ekspresyonu bozulmuştur fakat bu durum dkk-1 için geçerli değildir. AS'de patolojik kemik oluşumu hücresel düzeyde sklerostin ve dkk-1'in moleküler disfonksiyonu nedeniyle olabilir (173).

2.5.1.2 Dickkopf-1

Dickkopf ailesi salgılanmış proteinleri kodlar ve omurgalılarda dkk 1, 2, 3, 4 olmak üzere 4 ana üyesi vardır. Dkk'lar glikoprotein yapıdadırlar (174).

Dkk-1, kemik yapımının en önemli yolağı olan Wnt sinyal inhibitörüdür (175). Dkk-1, LRP5/6' yı bağlayarak ve antogonize ederek Wnt sinyal inhibisyonu yapar (176).

Dkk-1, artmış ekspresyonuyla osteopeni, azalmış ekspresyonuyla artmış kemik kütlesi meydana getirerek kemik düzenleyicisidir. Aynı zamanda multipl myelom ilişkili kemik patolojilerinde ve prostat kanseri kemik metastazı yanı sıra osteoartritte, metabolik kemik hastalıklarında da rol oynar (177).

AS'de serum dkk-1 konsantrasyonu sadece sindesmofit oluşumu ile ilişkili değil aynı zamanda sistemik inflamasyon ile de ilişkili görünmektedir (178).

2.6.Aerobik egzersiz

Endurans (dayanıklılık); uzun süre iş yapabilme ve eforu devam ettirebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Bu terim hem kaslar için, hem de kardiyovasküler dayanıklılık için kullanılmaktadır. Dayanıklılığı etkileyen asıl sistem aerobik sistemdir. Aerobik kapasite oksijen sisteminin ve kardiyorespiratuvar sistemin fonksiyonel kapasitesinin bir ölçümüdür ve maksimum oksijen tüketimi (VO2maks) ile değerlendirilir (179). VO2maks, kişinin dinamik çalışma oranındaki artışa rağmen daha fazla artışın olmadığı oksijen alım oranını tanımlamaktadır (180).

Hastalarda VO2maks değerinden başka MET ile ifade edilen fonksiyonel metabolik kapasiteye göre de egzersiz yoğunluğu düzenlenebilir. 1 MET kişinin hareketsiz otururken tükettiği oksijen hacmidir. Bu değer standart olarak 3,5 ml/kg/dk olarak kabul edilmektedir. Belli aktivitelerin ve egzersiz testlerinin hesaplanmış MET değerleri bilinmektedir (181).

Aerobik kapasite maksimum egzersiz sırasında VO2'nin ölçümü ile doğrudan değerlendirilebileceği gibi maksimal veya submaksimal testlerdeki sonuçlardan tahmin etme yöntemi ile de değerlendirilebilir (De Lisa 4. baskı).

Başlıca kardiyovasküler fonksiyonel kapasite değerlendirme yöntemleri egzersiz testi (efor testi), kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), alan testleridir (6 dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi) (181).

Gerçek VO2maks ölçümünde KPET kullanılabilirken egzersiz testi sistemlerinde formüllerle hesaplanan tahmini değerler şeklinde ifade edilir (181).

Alan testleri önceden belirlenmiş bir sürede veya mesafede uygulanan yürüme testleridir. Egzersiz kapasitesini belirlemek, prognoz hakkında bilgi edinmek, egzersiz reçetesi oluşturmak ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılırlar (182). Alan testleri, merdiven çıkma testi, sabit bir zaman süresinde yürüme testleri (2,6 ve 12 dakika yürüme testleri), sabit mesafe yürüme testleri (100m, 2 km yürüme testleri) veya hızın kontrol edildiği testler (mekik testi) gibi çok değişik şekillerde uygulanabilir (182) . Bu alan testlerinden artan hızda mekik yürüme testi (AHMYT) ile ulaşılan maksimum kalp hızı ve maksimum O2 tüketimi düzeyi KPET sonuçlarına benzerdir. Bu testteki yürüme mesafesine göre tahmini VO2maks hesaplanabilir (183).

VO2maks=4.19+(0.025 x AHMYT mesafe)

AHMYT'de ulaşılan maksimum yürüme hızının %70'i maksimum O2 tüketiminin %76'sına denk geldiğinden, submaksimal egzersiz reçetesi oluşturmak için bu değer kullanılabilir (181).

Aerobik egzersiz eğitimi için egzersiz yoğunluğu, süresi ve sıklığı ile ilgili önerilerin yer aldığı kılavuzlar vardır. Egzersizde maksimal kalp hızına maksimal oksijen tüketimine erişilmeden ulaşılır. Maksimum kalp hızının %70'i, maksimum aerobik kapasitenin %60'ını, %85'i ise %80'ini temsil eder (181). Bu nedenle egzersiz yoğunluğuna karar verirken hedef kalp hızı yardımcı olabilir. Hedef kalp hızı belirlemede en sık iki yöntem kullanılır.

a. Maksimal rezerv kalp hızı (Karvonen yöntemi)

Rezerv kalp hızı=maksimal kalp hızı- istirahat kalp hızı

Hedef kalp hızı= rezerv kalp hızı x %75 + istirahat kalp hızı

b. Maksimal kalp hızı yöntemi

hedef kalp hızı basitçe maksimal kalp yüzdesi olarak hesaplanır.

Hedef kalp hızı= maksimal kalp hızı x %75

Maksimal kalp hızı=220-yaş(erkeklerde)

Maksimal kalp hızı=200-yaş(kadınlarda)

İdeal istirahat kalp hızı ölçümü sabah yataktan kalkıp oturur pozisyonda 1-2 dakika bekledikten sonra 1 dakika süreyle nabzın sayılmasıdır.

Egzersiz yoğunluğu belirlenmesinde diğer bir parametre anaerobik eşiktir. Ölçümünde laboratuar koşulları ve özel cihazlara gereksinim vardır.

Bu öneriler doğrultusunda geniş kas gruplarının kullanıldığı yürüme, koşma, bisiklet binme, yüzme, kayak gibi egzersizler uygundur (180). Bu aktiviteler dirençsiz veya düşük dirence karsı yapılan izotonik egzersizlerdir. Yani kas lifi kısalır, kas içi gerilimindeki artış düşük seviyededir (179).

Egzersiz süresi en az 20-60 dakika, egzersiz sıklığı ise haftada en az 3-5 gün olacak şekilde planlanmalıdır.

Jennings ve ark. AS'li hastalarda fiziksel egzersizin fonksiyonel kapasiteyi, mobiliteyi ve hastalık aktivitesini iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir. Aerobik egzersiz kardiyopulmoner değişkenlerde ve 6MWT'de yarar sağlamıştır (184).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi

Bu çalışma prospektif olarak düzenlenmiş bir müdahele araştırmasıdır. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 15,11,2015 ve 30,12,2016 tarihleri arasında başvuran ASAS aksiyal SpA kriterlerini karşılayan hastalardan mNY kriterlerini karşılayan hastalar AS grubuna, pelvis radyografisinde kesin sakroiliit saptanmayan hastalar ise nr-aksSpA grubuna dahil edildi. İnflamatuar bel ağrısı olmayan hastane çalışanları veya FTR Romatoloji polikliniğine başvuran hastaların yakınları sağlıklı kontrol grubuna alındı. Değerlendirme öncesinde hasta ve kontrol grupları çalışma hakkında bilgilendirildi ve her biri için bilgilendirilmiş gönüllü onam formu dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 11,11,2015 tarih 381 nolu yerel etik kurul onayı alındı. Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (2016-002).

<u>Çalışmaya dahil edilme kriterleri</u>

1.18 yaş üstü olmak

2. Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulmuş hastalar

3.ASAS(The Assessment of Spondyloarthritis International Society) aksSpA sınıflama kriterlerini karşılayan fakat Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliiti olmayan nr-aksSpA tanısı konulmuş hastalar

4.İnflamatuar bel ağrısı yapan diğer hastalıkların (enfeksiyon, malignensi vb.) bulunmamak
5. sağlıklı gönüllü grubu için 18 yaş üstü olup, inflamatuar bel ağrısı olmamak

Çalışmadan dışlama kriterleri

1. Demir replasman,kan transfüzyonu ve eritropoetin tedavisi alanlar
2. Daha önceden biyolojik ajan tedavisi almış olanlar ya da halen bu tedaviyi alıyor olanlar
3. Malignensi varlığı, önceki kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olanlar,
4. Gebeler
5. Konnektif doku hastalıları
6. Enfeksiyonlar
7. Diğer inflamatuar hastalıklar
8. Karaciğer ve Böbrek yetmezliği bulunanlar
9. Kalp ,akciğer hastalığı bulunanlar
10. Hematolojik hastalığı olanlar (orak hücreli anemi, talasemi vb.)
11. Haftada en az 3 gün süreyle düzenli egzersiz yapıyor olanlar

Hastalar; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), eğitim düzeyi, meslek), semptom süresi, tanı süresi, aile öyküsü, sabah tutukluğu, ekstraartiküler tutulum, ilaç kullanımı (NSAİİ, DMARD kullanımı) açısından sorgulandı. Hastaların rutin fizik muayene, kas-iskelet sistemi muayenesi ve nörolojik muayenesi yapıldı.

3.2. Değerlendirme Parametreleri

3.2.1 Antropometrik Ölçümler

Hasta ve kontrol grubundaki herkesin boy ve ağırlık ölçümleri Charder MS3400 boy ölçerli tartı ile yapıldı. Egzersiz grubuna alınan AS hastalarının egzersiz bitiminde boy ve ağırlık ölçümleri tekrarlandı. Elde edilen sonuçlar

ile ağırlık/boy x boy formülüyle vücut kitle indeksi kg/m2 cinsinden hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubundaki herkesin bel-kalça çevresi ölçümü Hoechstmass 1,5 metre sarı mezura ile yapıldı. Bel çevresi ölçümleri arkus kostarium (alt kaburga) ile processus spina iliaca anterior superior (ön üst iliak çıkıntı) arasındaki en dar çap; kalça çevresi için ise arkada gluteus maksimusun(kaba etlerin) önde ise simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap ölçüldü. Santimetre cinsinden kaydedilen değerler ile bel/kalça çevresi oranı hesaplandı.

3.2.2 Ağrının Değerlendirilmesi

Hastalarda ağrı, vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Hastaların hiç ağrı hissetmemeyi 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrıyı 100 olarak değerlendirmeleri istenerek 100 mm'lik yatay çizgi üzerinde son iki günde hissettikleri ağrının şiddetinin düzeyine uygun işaretleme yapmaları istendi.

3.2.3.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik hastalık aktivitelerini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) kullanıldı (Ek-1). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 5 major semptomu sorgulayan ve semptomlara eşit ağırlık verebilmek için sabah sertligini içeren 2 soru ile birlikte toplam 6 sorudan meydana gelir. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alınır ve birleştirilmiş bir skor elde edilir. Sorular yorgunluk, omurga ağrısı, periferal ağrı, periferal eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır. Hastaların son bir haftadaki durumlarına göre soruları cevaplamaları ve çizgi üzerinde uygun bir noktayı işaretlemeleri istenir. Her bir soru 10 cm üzerinden cevaplandırılmıştır. 0(sıfır) en iyi, 10 en kötü durumu ifade etmektedir. Skalanın başlangıcı "yok" ve sonu "çok şiddetli" olacak şekilde hasta tarafından işaretlenmiştir. Altıncı soru skalası 0-2 saatlik zaman skalası

olarak belirlenmiştir. Son iki sorunun ortalaması ilk 4 soruyla toplanarak sonuç 5'e bölündüğünde total skor hesaplanmaktadır (185). Elde edilen skoru 4 ve üzeri olan hastalar aktif, 4'ün altındakiler inaktif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.4 Hastalığın Fonksiyonel Değerlendirilmesi

Hastaların fonksiyonel olarak değerlendirilmeleri Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) ile yapıldı (Ek-2). Bu indeks 10 sorudan oluşmaktadır. Sekiz soru hastanın fonksiyonel anatomisini ifade eden günlük aktiviteleri içerir. İki soru ev içinde veya çalışma sırasındaki günlük aktiviteleri sorgular. Her soru AS`nin fonksiyonel değerlendirmesi ile ilgili spesifik basit hareketlerdir. 10 cm üzerinden değerlendirilir. Bir ucunda "kolay" diğer ucunda "olanaksız" ifadeleri yer almaktadır. Hastalar, son bir haftadaki durumlarına göre skala üzerinde işaretleme yaptılar. Toplam skorun soru sayısına bölünmesi ile sonuç hesaplanmıştır (186).

3.2.5 Laboratuvar Değerlendirme

Laboratuvar çalışmaları Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESR, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin parametreleri çalışıldı. Leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin ve dickkopf-1 için alınan kan örnekleri çalışılacağı güne kadar -80 derecede saklandı.

Tam kan sayımı EDTA'lı tam kan örneklerinden elektriksel empedans yöntemi ile otoanalizörde (Beckman Coulter LH780, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Sedimentasyon analizi EDTA'lı tam kan örneklerinden eritrositlerin agregasyon kapasitesi kinetiği ölçümüne dayanan fotometrik kapiller akış kinetik analiz prensibi ile otoanalizörde (Alifax, Padova, İtalya) çalışıldı. C-reaktif proteinin (CRP) analizi serum örneklerinden immünotürbidimetrik yöntem ile otoanalizörde orijinal reaktifler ile (Beckman Coulter AU 5800, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Demir ve demir bağlama analizlerii serum

örneklerinden fotometrik yöntem ile otoanalizörde (Beckman Coulter AU 5800, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı. Ferritin analizi serum örneklerinden immünotürbidimetrik yöntem ile otoanalizörde (Beckman Coulter UniCel DXI 800 Immunoassay Systems, Kaliforniya, Amerika) çalışıldı.

Dickkopf-1:

Serum örneklerinde Dickkopf related protein 1 düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, ABD) kitler ile çalışıldı. Kite ait intra-assay precision değerlendirmesinde korelasyon katsayısı değerleri (%CV), 212 pg/ml değerinde CV%4.2, 599 pg/ml değerinde %4.1, 1358 pg/ml değerinde %3,3 bulunmuştur. Inter-assay precision değerlerinde %CV 243 pg/ml değerinde % 7.6, 620 pg/ml değerinde % 6.0, 1371 pg/ml değerinde % 4.6 bulunmuştur. Kitin ölçüm sensitivitesi 4.2 pg/ml'dır.

Leptin:

Serum örneklerinde Leptin düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari (DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya) kitler ile çalışıldı. Kite ait intra-assay precision değerlendirmesinde %CV değerleri, 3.15 ng/ml değerinde %5.95, 24.62 ng/ml değerinde %6.91 bulunmuştur. Inter-assay precision değerleri, 2.7ng/ml değerinde %11.55, 26.15 ng/ml değerinde %8.66 bulunmuştur. Kitin ölçüm sensitivitesi 1 ng/ml.

IL-6:

Serum örneklerinde IL-6 düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari (Bender MedSystems GmbH, Campus Viena Biocenter, Vienna, Avusturya) kitler ile çalışıldı. Kite ait intra-assay precision CV değeri %3.4, Inter-assay precision değeri % 5.2 bulunmuştur. Kitin ölçüm sensitivitesi 0,92 pg/ml.

Sklerostin:

Serum örneklerinde Sclerostin düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN ABD) kitler ile çalışıldı. Kite ait intra-assay

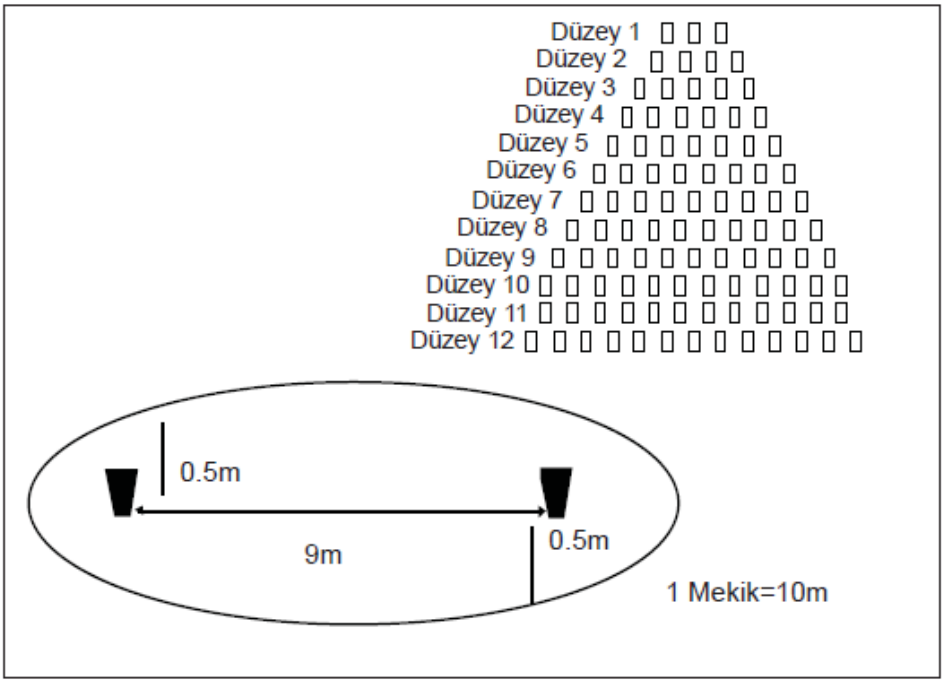
precision değerleri 308 pg/ml değerinde %2, 577 pg/ml değerinde %1.8, 1208 pg/ml değerinde %2.1 bulunmuştur. Inter-assay precision değerleri 315 pg/ml değerinde % 8.2, 591 pg/ml değerinde %10.8, 1234 pg/ml değerinde %9.6 bulunmuştur. Kitin ölçüm sensitivitesi 1.74 pg/ml.

Hepsidin:

Serum örneklerinde Hepsidin düzeyleri Elisa yöntemi ile ticari (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN ABD) kitler ile çalışıldı. Kite ait intra-assay precision değerleri 175 pg/ml değerinde %4.3, 350 pg/ml değerinde %3.1, 726 pg/ml değerinde %3.2 bulunmuştur. Inter-assay precision değerleri 164 pg/ml değerinde % 11, 328 pg/ml değerinde %8.0, 647 pg/ml değerinde %6.2 bulunmuştur. Kitin ölçüm sensitivitesi 1.70 pg/ml. Sonuçlar ng/ml olarak verilmiştir.

3.2.6 Aerobik Kapasitenin Değerlendirilmesi

AS tanısıyla egzersiz grubuna randomize edilen 10 hastaya egzersiz programı öncesi ve egzersiz programı bitiminde artan hızda mekik testi uygulandı. Artan hızda mekik testinde hastalara yürüme hızı talimatı uygun bir cihazla duyurulan sesli uyaranlarla verilir. Test düz bir zeminde birbirine uzaklığı 9 metre olan iki işaret konisi kullanılarak, konilerin etrafından dönüşlerin 0.5 metre kabul edildiği ve sonuçta her bir mekiğin 10 metreye karşılık geldiği bir yürüme testidir. Bir dakikalık kalibrasyon periyodundan sonra sinyal duyulduğu andan itibaren nefes darlığı hissetmeden, istenen hıza ulaşıncaya kadar yürümeye başlaması söylenir. ‘üç bip’ ile teste başlanır, belli aralıklarda gelen ‘tek bip’ lerde hasta turu tamamlar. Her bir dakikada ‘üç bip’ ile hız arttırılır. Teste 0,5 m/sn hız ile başlanır ve hız her dakika 0,17 m/sn arttırılır. Toplam on iki düzey vardır. Giderek artan yürüme hızı hastanın yürüyebildiği metre ya da tur sayısı olarak belirlenir. (Şekil-2)



Şekil 2. Artan hızda mekik yürüme testinde düzeyler ve şematize uygulama alanı (187)

Testi sonlandırma ölçütü yorgunluğun veya semptomların gözlenmesidir. Testin öncesinde ve sonrasında saturasyon, kalp hızı ve dispne ölçümü kaydedilir. Artan hızda mekik testindeki yürüme mesafesi ile maksimal oksijen tüketimi(VO2maks) hesaplanabilir(188). Testin primer ölçüm hedefi tamamlanan mekik sayısı ile ilişkili olarak yürünen mesafedir (187). Yürünen mesafe kullanılarak beklenen VO2maks'ın hesaplanabileceği gösterilmiştir (189).

Beklenen VO2maks=4,17+(0,025xmekik yürüme testi mesafe)

Bu formül kullanılarak çalışmaya alınan hastaların mekik yürüme testiyle yürüme mesafeleri belirlendikten sonra VO2maks hesaplamaları yapılmıştır. Test sonucuyla elde edilen veriler doğrultusunda watt olarak bisiklet iş yükü hesaplanır ve bu işyükü üzerinden egzersiz reçetesi verilir. Hastalara bu reçeteye uygun aerobik egzersiz programı oluşturulur. Bizde hastalarımıza belirlediğimiz egzersiz programını kliniğimizde bulunan kondisyon bisikletinde uyguladık (Resim 1). Kondisyon bisiklet cihazımızda bu parametre (watt) olmadığı için hastalarımız için antreman programını maksimal kalp hızı yöntemi ile belirledik. Hastalarımız bu yöntemle hedef

kalp hızları hesaplanarak aerobik egzersize alınmıştır. İstenen egzersiz şiddetini %70-80 olarak planladık ve her hasta için egzersiz sırasında sürdürülecek olan hedef kalp hızlarının minimum ve maksimum değerlerini hesapladık. Hedef kalp hızı maksimum kalp hızı yöntemi kullanılarak şu formülle hesaplanmıştır (190).

Hedef kalp hızı= maksimum kalp hızıX 0,70 (minimum kalp hızı)

Hedef kalp hızı=maksimum kalp hızı X 0,80 (maksimum kalp hızı)

Maksimum kalp hızı=220-yaş(erkeklerde), 200-yaş (kadınlarda) (181)

Egzersiz boyunca pulse oksimetre cihazı ile kalp hızı ve oksijen saturasyonu takibi yapıldı. Kalp hızları belirlenen aralıklar içerisinde tutulacak şekilde egzersiz yaptırıldı.



Resim 1. Kliniğimizde bulunan kondisyon bisikleti

3.3 Prosedür

Çalışmaya alınan olgular nr-aksSpA grubu (n:25), AS grubu (n:25) ve kontrol grubu (n:20) olarak 3 gruba ayrıldı. AS grubundan 10 hasta 'Quickcalcs graph pad' bilgisayar programı ile randomize edilerek (http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomSelect1.cfm) egzersiz

programına dahil edildi. Bu hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon servisimizde toplam 15 seans günde 30 dk süreyle, araştırmacı gözetimli aerobik egzersiz (kliniğimizde daha önceden mevcut olan kondisyon bisikleti cihazıyla) egzersiz şiddeti maksimum kalp atım hızı yöntemi ile egzersiz yoğunluğu %70-80 olacak şekilde hedef kalp atım hızı hesaplanarak yaptırıldı. Aerobik egzersiz öncesi 'National Ankylosing Spondylitis Society' (NASS) tarafından SpA hastaları için önerilen 15 dakikalık germe egzersizlerinden oluşan bir program uygulandı (Ek-3). Sonrasında kondisyon bisikleti cihazıyla aerobik egzersiz yaptırıldı. Egzersiz başlangıcında 5 dk ısınma ve bitiminde 5 dk soğuma periyotları yer aldı.

Egzersiz almayan gruplarda bir kez, egzersiz alan grupta egzersiz öncesi ve sonrası toplam iki kez olmak üzere değerlendirmeleri (klinik, laboratuvar, antropometrik) yapıldı. Egzersiz alan gruptaki hastalara egzersiz öncesi ve sonrası artan hızda mekik testi uygulanarak maksimum yürüme mesafeleri ve maksimal tükettikleri oksijen miktarları hesaplandı. Aerobik egzersiz ile ilişkili olarak hastaların yürüme mesafelerinde ve maksimal oksijen tüketimindeki değişiklikler kaydedildi ve egzersiz öncesi-sonrası sonuçlar karşılaştırılarak egzersizin etkileri değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistisel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar Kolmogorov Smirnovv testi ile kontrol edilerek değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için independent-sample T test ve ANOVA; değişken sayısına göre normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı. Varyans analizleri için ANOVA, post-hoc, Tukey HSD testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizinde ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin korelasyon analizi için nonparametrik

Spearman rho katsayısı kullanıldı. Egzersiz öncesi ve sonrası ölçüm değerleri arasında fark olup olmadığını belirlemek için Wilcoxon Signed test uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel anlam düzeyi <0,05 olarak alınmıştır.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya, nr-aksSpA tanısı konulan 25 hasta, AS tanısı konulan 25 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş özellikleri ve gruplar arası karşılaştırılması tabloda verilmiştir (Tablo 7). Üç grup arasında yaş özellikleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımı ve grupların karşılaştırılması

	nr-aksSpA (n=25)		**AS (n=25)**		**Kontrol (n=20)**		**P değeri**
	Ortalama±SS	Min–Max	Ortalama±SS	Min–Max	Ortalama±SS	Min-Max	
Yaş	36,76±9,11	29-57	42,28±8,34	22-59	38,55±12,94	25-66	0,153

Çalışmaya alınan non-radyografik aksiyel SpA tanısı konan 25 hastanın 8'i erkek (%32), 17'ü kadındı (%64), 25 AS'li hastanın 21'i erkek (%84), 4 'ü kadındı (%16). Kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı gönüllünün ise 10'u erkek (%50), 10'u kadındı (%50). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Hastaların eğitim durumu açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, medeni halleri açısından farklılık saptanmadı.

Grupların cinsiyet, eğitim durumu ve medeni halleri gruplar arası karşılaştırılması aşağıda tabloda gösterilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve grupların karşılaştırılması

		nr-aksSpA (n=25)	AS (n=25)	Kontrol (n=20)	Toplam (n=70)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	8(%32)	21(%84)	10(%50)	39(%55,7)	**0,001**
	Kadın	17(%64)	4(%16)	10(%50)	31(%44,3)	
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	2(%8)	0(%0)	0(%0)	2(%2,9)	**0,000**
	Okuma yazma biliyor	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	İlkokul mezunu	11(%44)	15(%60)	0(%0)	26(%37,1)	
	Ortaokul mezunu	3(%12)	2(%8)	1(%5)	6(%8,6)	
	Lise mezunu	6(%24)	5(%20)	1(%5)	12(%17,1)	
	Üniversite mezunu	3(%12)	3(%12)	18(%90)	24(%34,3)	
Medeni Hali	Evli	22(%88)	21(%84)	15(%75)	58(%82,9)	0,095
	Bekar	2(%8)	1(%4)	5(%25)	8(%11,4)	
	Ayrılmış	1(%4)	3(%12)	0(%0)	4(%5,7)	

Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri ve gruplar arası karşılaştırılması tabloda verilmiştir (Tablo 9).

Nr-aksSpA hastaların **vücut kitle indeksleri** 28,32±4,65, AS'li hastalarda 27,42±4,67, kontrol grubunda 24,61±3,22 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı **(p=0,016).** AS ve nr-aksSpA' da vücut kitle indesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmışken (sırasıyla p=0,018 ve p=0,003), AS ve nr-aksSpA arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,213).

Nr-aksSpA hastaların **bel çevresi ölçümleri** 90,48±12,38, AS'li hastalarda 95,56±11,03, kontrol grubunda 84,85±12,00 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı **(p=0,014).** AS'de bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek (p=0,025) saptandı. AS ile nr-aksSpA ve nr-aksSpA ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,056 ve p=0,06).

Nr-aksSpA hastaların **bel/kalça çevresi oranları** 0,83±0,08, AS'li hastalarda 0,89±0,08, kontrol grubunda 0,81±0,09 gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı **(p=0,002).** AS'de bel/kalça çevresi oranı nr-aksSpA ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek(sırasıyla p=0,003 ve p=0,002) iken Nr-aksSpA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,09).

Üç grupta boy, kilo, kalça çevresi ölçümlerinin herbirinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri ve grupların karşılaştırılması

	nr-aksSpA (n=25)		**AS (n=25**		**Kontrol (n=20)**		**P değeri**
	Ortalama±SS	Min–Max	Ortalama±SS	Min–Max	Ortalama±SS	Min-Max	
Boy (cm)	164,28±10,33	146-190	168,56±7,51	145-188	170,35±8,66	155-185	0,067
Ağırlık (kg)	76,52±15,15	52-115	77,92±13,39	54-113	72,00±14,58	53-109	0,373
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	28,32±4,65	19,1-36,3	27,42±4,67	18,7-39,2	24,61±3,22	20,7-31,8	**0,016**
Bel çevresi (cm)	90,48±12,38	62-114	95,56±11,03	75-115	84,85±12,00	70-106	**0,014**
Kalça çevresi(cm)	108,0±9,26	90-125	105,76±9,9	88-132	103,35±6,24	95-118	0,219
Bel/kalça çevresi oranı	0,83±0,08	0,55-0,99	0,89±0,08	0,71-1,15	0,81±0,09	0,55-1,15	**0,002**

cm=santimetre, kg=kilogram

Grupların sigara, alkol alışkanlıkları ve geçirilmiş cerrahi hikayeleri gruplar arası karşılaştırılması aşağıda tabloda gösterilmektedir (Tablo 10).

Nr-aksSpA, AS ve kontrol grupları arasında **sigara ve alkol alışkanlıkları** açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla **p=0,002, p=0.005**)

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmiş bilgileri ve grupların karşılaştırılması

		nr-aksSpA	AS	Kontrol	Toplam	P değeri
Sigara alışkanlığı	Hiç kullanmamış	13(%52)	3(%12)	15(%75)	31(%44,3)	**0,002**
	Uzun sure once bırakmış	4(%16)	8(%32)	4(%20)	16(%22,9)	
	Nadiren/günde bir adetten az	1(%4)	1(%4)	0	2(%2,9)	
	Günde bir adetten fazla	7(%28)	13(%52)	1(%5)	21(%30)	
Alkol alışkanlığı	Hiç kullanmamış	20(%80)	19(%76)	10(%50)	49(%70)	**0,005**
	Uzun sure once bırakmış	3(%12)	0	0	3(%4,3)	
	Nadiren/günde bir kadehten az	2(%8)	6(%24)	10(%50)	18(%25,7)	
Geçirilmiş cerrahi	var	11(%44)	12(%48)	2(%10)	25(%35,7)	0,017
	yok	14(%56)	13(%52)	18(%90)	45(%64,3)	

Nr-aksSpA'lı hastalarla, ASli hastaların hastalık özellikleri gruplar arası karşılaştırılması aşağıda gösterilmektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta gruplarının hastalık özellikleri ve grupların karşılaştırılması

		nr-aksSpA (%) (n=25)	AS (%) (n=25)	Toplam (%)	P değeri
Başvuru şikayeti	Bel ağrısı	20(%80)	18(%72)	8(%76)	0,121
	Periferik artrit	2(%8)	3(%12)	5(%10)	
	Bel ağrısı+periferik	3(%12)	0	3(%6)	
	Entesopati	0	3(%12)	3(%6)	
	Üveit	0	1(%4)	1(%2)	
Kronik Bel Ağrısı	Halen mevcut	14(%56)	6(%24)	20(%40)	0,067
	Geçmişte olmuş	7(%28)	13(%52)	20(%40)	
	Kronik bel ağrısı	4(%16)	6(%24)	10(%20)	

Geçmişte 3 ay süren bel ağrısı	Var	19(%76)	18(%72)	37(%74)	0,747
	Yok	6(%24)	7(%28)	13(%26)	
Sabah tutukluğu	Var	19(%76)	11(%44)	30(%60)	
	Yok	6(%24)	14(%56)	20(%40)	**0,021**
Sabah tutukluluğu süresi	10 dakikadan az	11(%44)	21(%84)	32(%64)	
	10-30 dakika	6(%24)	2(%8)	8(%16)	**0,020**
	30-60 dakika	4(%16)	0	4(%8)	
	60 dakikadan fazla	4(%16)	2(%8)	6(%12)	
Bel ağrısının egzersizle düzelmesi	Var	15(%60)	21(%84)	36(%72)	0,059
	Yok	10(%40)	4(%16)	4(%28)	
Bel ağrısının istirahatle artması	Var	16(%64)	17(%68)	33(%66)	0,765
	Yok	9(%36)	8(%32)	17(%34)	
Geceuyandıran ağrı	Var	17(%68)	21(%84)	38(%76)	0,185
	Yok	8(%32)	4(%16)	12(%24)	
NSAII kullanımına 48 saatte cevap	Var	17(%68)	23(%92)	40(%80)	**0,034**
	Yok	8(%80)	2(%8)	10(%20)	
Geçmişte/halen periferik artrit mevcudiyeti	Var	7(%28)	7(%28)	14(%28)	1,000
	Yok	18(%72)	18(%72)	36(%72)	
Yer değiştiren gluteal ağrı	Halen mevcut	13(%52)	8(%32)	21(%42)	
	Geçmişte olmuş	7(%28)	5(%20)	12(%24)	0,110
	Hiçbir zaman olmamış	5(%20)	12(%48)	17(%34)	
Üveit	Geçmişte olmuş	0	7(%28)	7(%14)	**0,004**
	Hiçbir zaman olmamış	25(%100)	18(%72)	43(%86)	
Psöriatik bulgular	Geçmişte olmuş	2(%8)	1(%4)	3(%6)	0,552
	Hiçbir zaman olmamış	23(%92)	24(%96)	47(%94)	
GIS/GUS bulgular	Yok	25(%100)	25(%100)	50(%100)	
	Genital	0	0	0	
	İnflamatuar	0	0	0	

Nr-aksSpA ve AS gruplarında hastalık ve semptom süreleri ve gruplar arası karşılaştırılması aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 12).

AS'li hastalarda **semptomların süresi ve tanı süresi** nr-aksSpA grubuna göre anlamlı yüksektir (sırasıyla **p=0,007 ve p=0,001**).İki grup

arasında inflamatuar bel ağrısı, periferik artrit, entezopati ve psöriazis başlama yaşı açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 12. Nr-aksSpA ve AS gruplarında hastalık ve semptom süreleri ve grupların karşılaştırılması

	nr-aksSpA (n=25)		**AS (n=25)**		P değeri
	Ortalama±SS	Min–Max	Ortalama±SS	Min–Max	
Semptom süresi(yıl)	9,33±8,6	0-30	17,22±11,03	1-36	**0,007**
Tanı süresi(yıl)	1,82±2,24	0,25-8	8,93±9,96	0,25-31	**0,001**
Inflamatuar bel ağrısı başlama yaşı	27,92±9,07	16-53	24,84±6,74	15-42	0,180
Varsa periferal artrit başlama yaşı	36,38±6,36 (n=8)	27-44	31,75±17,01 (n=4)	14-50	0,498
Varsa entezopati başlama yaşı	33,75±9,28 (n=4)	21-42	33,71±14,05 (n=7)	17-50	0,997
Varsa psöriazis başlama yaşı	15±11,31 (n=2)	7-23	29,00 (n=1)	29-29	0,497

Hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, lökosit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 değerlerinin karşılaştırmaları aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 13).

AS hastalarında ESH düzeyleri 28,72±26,48 (%95 CI:17,79-39,65), nr-aksSpA'lı hastalarda 20,28±16,11 (%95 CI:13,63-26,93) ve kontrol grubunda ise 3,05±1,93 (%95 CI:2,15-3,95) olarak saptandı. Üç grup arasında **ESH** değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı **(p=0,000).** AS ve nr-aksSpA grubunda kontrol grubuna göre ESH değerleri anlamlı yüksekken (sırasıyla p=0,000 ve p=0,000), AS ve nr-aksSpA grupları arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,21).

AS hastalarında CRP 2,17±2,73 (%95 CI: 1,04-3,29), nr-aksSpA'lı hastalarda 1,13±1,75 (%95 CI: 0,41-1,86) ve kontrol grubunda 0,24±0,17 (%95 CI: 0,15-0,32) Her üç grupta da **CRP** düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık gösterildi **(p=0,006).** AS ve nr-aksSpA gruplarında kontrol grubuna göre CRP düzeyleri anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,000 ve p=0,002). AS hastalarında, nr-aksSpA'li hastalara göre istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (p=0,023).

Üç grupta **demir** düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. AS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmışken **(p=0,021),** AS ile nr-aksSpA ve nr-aksSpA ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0,128 ve p=0,65)

AS hastalarında **sklerostin düzeyleri** 83,63±30,87 (%95 CI: 70,89-96,38), nr-aksSpA'li hastalarda 59,21±26,08 (%95 CI: 48,45-69,98), kontrol grubunda ise 63,92±26,47 (%95 CI: 51,53-76,31) saptandı. Gruplar arası istatistiksel fark saptandı **(p=0,008).** AS grubunda nr-aksSpA grubuna göre anlamlı yüksekken (p=0,008), AS ile kontrol ve nr-aksSpA ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,056 ve p=0,84).

AS hastalarında Dkk-1 düzeyleri, kontrol ve nr-aksSpA grubuna göreceli yüksek saptandı, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi .

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, lökosit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 değerlerinin karşılaştırmaları

	nr-aksSpA (n=25)		AS (n=25)		Kontrol (n=20)		P değeri
	Ortalama ±SS	%95 CI	Ortalama ±SS	% 95 CI	Ortalama ± SS	% 95 CI	
ESH	20,28±16,11	13,63-26,93	28,72±26,48	17,79-39,65	3,05±1,93	2,15-3,95	**0,000**
CRP	1,13±1,75	0,41-1,86	2,17±2,73	1,04-3,29	0,24±0,17	0,15-0,32	**0,006**
Hb	13,19±1,31	12,65-13,74	13,65±1,72	12,94-14,36	14,13±1,48	13,43-14,82	0,130
Hematokrit	40,40±3,86	38,81-42,00	41,91±4,66	39,98-43,83	41,56±4,24	40,68-44,43	0,211

Demir	75,96±41,71	58,74-93,18	57,17±29,64	44,93-69,41	84,93±26,65	72,46-97,40	**0,022**
DBK	341,80±68,23	313,63-369,97	321,64±58,59	297,46-345,82	305,25±60,91	276,74-333,76	0,156
Ferritin	47,44±59,76	22,77-72,11	44,08±36,11	29,17-58,99	46,90±59,36	19,12-74,68	0,971
Leptin	11,20±9,42	7,32-15,09	10,37±15,87	3,82-16,92	13,76±7,72	10,15-17,38	0,617
IL-6	2,69±1,55	2,04-3,33	4,04±2,82	2,87-5,20	3,39±1,92	2,49-4,29	0,098
Hepsidin	28,13±8,32	24,70-31,57	28,60±9,72	24,59-32,61	21,79±13,67	15,39-28,19	0,069
Sklerostin	59,21±26,08	48,45-69,98	83,63±30,87	70,89-96,38	63,92±26,47	51,53-76,31	**0,008**
Dickkopf-1	1319,98±484,08	1120,16-1519,80	1478,16±658,36	1206,40-1749,92	1134,05±503,68	898,45-1369,65	0,129

Hb=Hemoglobin, DBK=Demir bağlama kapasitesi, ESH=Sedimentasyon, CRP=C-reaktif protein, IL-6= İnterlökin-6

AS grubunda egzersiz alan hastaların egzersiz sonrasında VAS, ESH, trombosit, leptin, mekik yürüme mesafesi ve VO2maks değerlerinde egzersiz öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). VAS'ta ve leptin düzeyinde anlamlı azalma saptanırken, ESH, trombosit, mekik yürüme mesafesi ve VO2maks değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptandı (Tablo 14)

Tablo 14. AS grubunda egzersiz alan hastaların egzersiz öncesi ve sonrası vücut kitle indeksleri, bel/kalça çevresi, VAS, BASDAI, BASFI, ESH, CRP, hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1, yürüme mesafesi ve VO2maks değerlerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi	**Egzersiz sonrası**	**p değeri**
	Ortalama ±SS	**Ortalama ±SS**	
vki	26,94±4,51	26,80±4,32	0,952
Bel/kalça çevresi	0,85±0,09	0,86±0,08	0,593
VAS	47,50±25,68	22,00±16,19	**0,014**
BASDAI	3,50±2,24	1,81±0,95	0,154
BASFI	2,51±2,13	1,56±2,31	0,128
ESH	18,37±21,06	33,80±30,14	**0,047**

CRP	1,25±2,07	2,50±2,86	0,441
Hemoglobin	13,6±1,54	12,51±1,91	0,126
Hematokrit	41,56±4,24	38,86±5,42	0,083
Trombosit	268942,86±71464,77	281500,00±73471,46	**0,025**
Demir	71,81±35,21	55,03±34,26	0,878
Demir bağlama kapasitesi	324,16±63,67	256,60±48,56	0,083
Ferritin	46,09±51,65	51,90±75,72	0,859
Leptin	11,64±11,69	10,31±10,85	**0,047**
IL-6	3,37±2,22	2,93±2,66	0,241
Hepsidin	26,49±10,84	31,43±3,90	0,203
Sklerostin	69,28±29,68	71,89±42,30	0,285
Dickkopf-1	1323,35±566,68	1246,70±526,07	0,646
Mekik yürüme mesafesi	377,00±138,96	414,00±146,98	**0,036**
VO2 maks	13,42±3,40	14,48±3,28	**0,036**

BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinin ESH, CRP, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 düzeyleriyle karşılaştırılması tabloda verilmiştir (Tablo 15).

AS ve nr-aksSpA hastalarından BASDAI ≥4 olanlarda **VAS ve demir bağlama kapasitesi** değeri istatistiksel anlamlı yüksektir (sırasıyla **p=0,000 ve p=0,015).** BASDAI≥4 olanlarda, BASDAI <4 olan hastalara göre ESH, CRP, leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin, dkk-1 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

Tablo 15. BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinin ESH, CRP, serum leptin, hepsidin, IL-6, sklerostin, dickkopf-1 düzeyleriyle karşılaştırılması

	BASDAI <4 (n=32)	BASDAI ≥4 (n=18)	p değeri
	Ortalama ±SS	Ortalama ±SS	

ESH	23,41±16,94	26,44±29,65	0,646
CRP	1,20±1,11	2,44±3,51	0,071
VAS	34,53±17,84	70,56±20,99	**0,000**
Hemoglobin	13,46±1,32	13,35±1,89	0,811
Hematokrit	41,11±3,61	41,23±5,44	0,929
Demir	64,23±28,61	70,72±49,34	0,557
Demir bağlama kapasitesi	315,56±65,05	360,44±51,35	**0,015**
Ferritin	52,41±57,94	33,94±23,21	0,203
Leptin	9,46±9,48	13,14±17,55	0,340
IL-6	3,05±1,81	3,91±3,08	0,219
Hepsidin	29,10±8,85	27,07±9,25	0,449
Sklerostin	74,14±31,30	66,59±30,30	0,412
Dickkopf-1	1374,38±535,73	1442,98±659,23	0,691

Hastalık aktivitesi laboratuvar ve klinik belirteçleriyle serum leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin, Dkk-1 düzeylerinin spearman korelasyon analizi verileri aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 16).

ESH, CRP, BASDAI, BASFI ve VAS ile leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin, Dkk-1 korelasyon analizinde hepsidin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (spearman's rho =,301, p= ,011). Diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 16. Hastalık aktivitesi laboratuvar ve klinik belirteçleriyle serum leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin, Dkk-1 düzeylerinin spearman korelasyon analizi verileri

	ESH		CRP		BASDAI		BASFI		VAS	
n=70	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leptin	,00	,999	-,028	,812	,074	,608	-,049	,733	,034	,814
IL-6	,060	,622	-,007	,953	,011	,941	,099	,493	-,196	,172
Hepsidin	,201	,095	,301	**,011**	-,255	,074	-,049	,734	,027	,852
Sklerostin	,167	,167	,207	,085	-,248	,083	,022	,878	-,255	,074
Dickkopf-1	,045	,712	,040	,741	,072	,621	,217	,130	,129	,374

AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda ilk şikayetlerin başlama süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,007). AS'li hastalarda bu süre 17,22±11,03 iken nr-aksSpA'lı hastalarda 9,33±8,61'di. Semptom başlama süreleri ile serum sklerostin ve dickkopf-1 düzeyleri arasındaki korelasyon analizinde sklerostin ile pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,039, korelasyon katsayısı=,293) (Tablo 17).

Tablo 17. AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda sklerostin ve dickkopf-1 düzeyleri ile ilk şikayetlerinin başlama süresi korelasyon analizi verileri

	Sklerostin		Dickkopf-1	
n=50	rho	p	rho	p
İlk şikayetlerin başlama süresi	,293	**0,039**	,202	0,159

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin ve dkk-1 düzeylerinin AS, nr-aksSpA ve sağlıklı gruplardaki düzeylerini, bu düzeylerin hastalık aktivitesi ve aerobik egzersiz ile ilişkisini araştırdık. Sonuçlarımızda AS, nr-aksSpA ve kontrol grupları arasında leptin, IL-6, hepsidin düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık. Sklerostin düzeyleri AS'li hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmışken, Dkk-1 AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptandı fakat bu fark istatistiksel anlamlı değildi. Hastalık aktivitesi belirteçlerinden CRP ile hepsidin arasında pozitif korelasyon saptandı. Egzersiz alan hastalarda egzersiz öncesine göre hastalık aktivitesi ile ilgili belirteçlerden BASDAI, VAS'ta düşüş ile birlikte leptinde anlamlı azalma gözlenirken, ESH ve CRP'de artış gözlendi.

Adipositlerden salgılanan bir adipokin olan leptin hem gıda alımının inhibisyonu hem de enerji harcanmasının stimülasyonu ile vücut ağırlığının regülasyonunda görev alır. Enerji metabolizması üzerine etkilerine ek olarak leptin aynı zamanda immünitenin düzenlenmesinde de görevlidir. Antiinflamatuar bir sitokin olan IL-4 üretimini baskılarken monosit ve makrofajlardan IL-6, IL-12 ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını arttırır (191, 192). Leptin düzeyleri IL-12 ve TNF-a gibi inflamatuar mediatörler tarafından düzenlenir (193).

Romatoid artritli hastalarda, serum leptin düzeylerinde anlamlı azalmanın hastalık aktivitesinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. RA'dakinin aksine AS patogenezinde leptinin rolü belirsizliğini korumaktadır (145). AS'li hastalarda leptin ile ilgili sonuçlar çelişkili ve kısıtlıdır. Park ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada leptin düzeyleri AS'li hastalarda kontrol

grubuna göre artmış bulunurken, Sarı ve ark. (194) AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımda leptin düzeylerini düşük saptamışlardır. Toussirot ve ark. da (146), Sarı ve ark.'nın yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar bulmuşlardır ve leptin ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin yeteri kadar bilinmemesine rağmen AS'de azalmış leptin düzeylerinde inflamatuar yanıtın olumlu yönde etkilenebileceğini varsaymışlardır. Sepsis ve cerrahi gibi akut inflamasyonun aksine kronik inflamasyonun kanda leptin konsantrasyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (195). Derdemezis ve ark. (196) AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında leptin düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (196). Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri AS ve nr-aksSpA' li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre görece düşük saptanmışken bu fark istatistiksel anlamlı değildi. Couillard ve ark. plazma leptin konsantrasyonunu, erişkinlerde total yağ kitlesi ve obezitenin hemen hemen tüm ölçümleriyle pozitif ilişkili saptamışlardır. Aynı çalışmada leptin düzeyleri abdominal ve subkutan yağ doku ölçümleri kadar bel çevresiyle güçlü ilişkili saptanmıştır (197). Bizim çalışmamızda AS'li hastalarında vki ve bel/kalça çevresi oranları sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı yüksek olmasına rağmen leptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Bu sonuçlarla leptin düzeylerindeki bu düşüklüğün kronik inflamasyon nedeniyle inflamatuar süreçlerin etkisiyle gelişmiş olabiliceğini kuvvetle düşündürdü.

Hastalık aktivitesi ile leptin arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalardan birinde Park ve ark. (9) leptin ile CRP ve BASDAI arasında anlamlı korelasyon saptamışken, Hulojeva ve ark.(198) ise leptin ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında dolaşımdaki leptin düzeyi ile hastalık aktivitesinin klinik ve laboratuar belirteçleri arasında açıkça bir ilişki gösterilemedi. BASDAI <4 ile BASDAI ≥4 olan gruplar arasında serum leptin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. BASDAI ile hastanın son 1 hafta içindeki durumu subjektif olarak değerlendirilebildiğinden leptin ile BASDAI arasında açıkça bir ilişki saptayamamış olabiliriz.

Proinflamatuar bir sitokin olan IL-6, T ve B hücre farklılaşması, lenfosit ve monosit kemotaksisi ve akut faz reaktanlarının indüklenmesiyle ilişkilidir. Spa'larda IL-6'nın rolü henüz net değildir. Gratacos ve ark. (150) AS'li hastaların serum ve sakroiliak eklem örneklerinde IL-6 düzeyini artmış saptamışlardır. IL-6 ile hastalık aktivitesini değerlendiren çalışmalara baktığımızda Visvanathan ve ark. (154) IL-6 düzeylerini klinik belirteç BASDAI ile korele bulurken, Bal ve ark. (10) ile Przepiera-Bedzak ve ark. (199) ise laboratuar belirteçler ESH ve CRP ile korele saptamıştır. Diğer taraftan Tütüncü ve ark. (200) ise IL-6 ile hastalık aktivitesi klinik ve laboratuar belirteçleriyle korelasyon gösterememişlerdir. Ayrıca Sieper ve ark.'nın yaptığı çalışmada SpA'da IL-6 inhibisyonunun etkili olmadığı gösterilmiştir (201). Literatürde IL-6 nın AS'deki rolü görüldüğü gibi tam anlaşılamamıştır. AS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı IL-6 yüksekliği saptanmış fakat akut faz reaktanları ve hastalık seyriyle ilişkisi çelişkili bulunmuştur (10, 150).

Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda IL-6 düzeylerini nr-aksSpA ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptadık fakat bu fark istatistiksel anlamlı değildi. Serum IL-6, hastalık aktivitesi belirteçleri ESH, CRP ve BASDAI ile korele değildi. AS ve nr-aksSpA gruplarında IL-6 düzeyleri BASDAI ≥4 olanlarda <4 olanlara göre düşük saptandı fakat anlamlı değildi. IL-6'nın SpA'lı hastalarda hastalık patogenezindeki rollerinin açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepsidin sağlıklılarda ve hastalarda hem inflamasyonu hem de eritropoezi etkiler (202). Anemi ve demir metabolizması regülasyonu ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi sağlayan bir tip 2 akut faz proteinidir (202). Hepsidinin üretimi IL-6 ile düzenlenir (156). IL-6, akut faz yanıtında metabolizma, protein sentezi ve transkripsiyonel regülasyonda görevli çeşitli hepatik genlerin transkripsiyonunu indükler (203). İnflamatuar bir uyarı varlığında IL-6 reseptörüyle bağlanır ve bu kompleks janus kinazların(JAKs) aktivasyonuna neden olur. Bu da STAT(signal transducers and activators of transcription) proteinlerinin özellikle de STAT3 fosforilasyonunu sağlar(204). IL-6/STAT3 sinyal yolağının, hepsidinin transkripsiyonel regülasyonunda

önemli bir yolak olduğu bilinmektedir (205). Wrighting ve ark.(205) hepsidinin direkt olarak STAT3 aktivasyonu yoluyla IL-6 sinyaliyle indüklendiğini saptamışlardır.

Isaacs ve ark.'nın(206) yaptığı çalışmada RA'li hastalarda hepsidin ile IL-6 arasında korelasyon varlığı bildirilmiş ve IL-6 antagonisti ile tedaviden sonra hepsidin düzeylerinde düşüş gözlenmiştir.

Literatürde AS'li hastalarda hepsidin ile ilgili yapılmış çalışma sınırlıdır. Dağlı ve ark.'nın (207) yaptığı çalışmada hepsidin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna gore anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre hepsidin düzeylerinde istatistiksel anlamlılığı olmayan yükseklik saptandı. AS'li hastalarda aynı zamanda kontrol grubuna gore anlamlı olmayan IL- 6 yüksekliği de saptandı. Hepsidin üretiminde IL-6 nın rolü olduğu bilindiğinden bu beklediğimiz bir sonuçtu ve literatür ile uyumluydu.

Hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde Swellam ve ark.'nın (208) yaptığı çalışmada RA'lı hastalarda hastalık aktivite parametreleri ve anemi profili ile hepsidin arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Benzer sonuçlar van Santen ve ark.(209), Kim ve ark.(210) ve Demirag ve ark.'nın (211) yaptığı çalışmalarda da bulunmuştur. AS hastalarında sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak artmış CRP konsantrasyonu gösterilmiştir (212). Dağlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada hepsidinin prohormonu olan prohepsidin ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde hepsidin klinik belirteçlerle (BASDAI, VAS, BASFI) korelasyon göstermezken akut faz reaktanlarından CRP ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar Dağlı ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzer saptandı. BASDAI, VAS, BASFI gibi belirteçler hastaların subjektif yakınmalarının kaydedildiği ölçeklerdir. Bu yüzden birebir hastanın hastalık durumunu yansıtamayabilir ya da aksine olduğundan abartılı gösterebilir ve bu da hastada tedavi kararı aşamasında klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Bu yüzden bu hastalarda hastalık aktivitesi belirteci olabilecek objektif verilere

ihtiyacımız olmaktadır. Çalışmamız hepsidinin AS'li hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için objektif bir belirteç olabileceği hipotezini doğrulamaktadır. Ancak hepsidinin SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesi ilişkisini aydınlatabilmek için daha çok hasta sayılı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

AS'de kemik formasyonunu regüle eden biyomarkerları belirlemek hastalıktaki kemik oluşumunun ve inflamatuar süreçlerin altında yatan mekanizmaları anlamak için gereklidir (213). AS'de inflamasyon ve osteoproliferasyon kısmen bağlantısız olaylardır. Çünkü osteoproliferasyon inflamatuar aktivite düşükken bile olabilir (61, 62). Kemik formasyonu, osteoblastogenezle ilişkili Wnt sinyal yolağı aktivasyonuyla ilişkili bulunmuştur. Osteoblast ve osteositlerden salınan Dkk-1 ve osteositlerden salınan sklerostin Wnt koreseptörlerini bağlayarak kemik formasyonunun negatif düzenleyicisidirler (214, 215). Bu bilgi doğrultusunda yeni kemik oluşumlarının daha fazla görüldüğü AS'de sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin nr-aksSpA'ya kıyasla daha düşük olması beklenir. Fakat durum beklenildiğinden farklı görülüyor. SpA'ların altgrupları nr-aksSpA ve AS ile ilgili literatüre baktığımızda, çok yakın bir zamanda Sieper ve ark.'nın yaptıkları bir derlemede (216) AS ile nr-aksSpA'nın aynı hastalık sürekliliğinin bir parçası olup olmadığı tartışmasında karışık bir görüş olduğu raporlanmıştır. Bazı çalışmalarda benzer klinik özellikleriyle nr-aksSpA ve AS'nin aslında farklı aşamalara sahip aynı hastalık olduğu, bazı çalışmalarda ise klinik veya radyografik farklılıkları ile farklı birer antite olabileceği belirtilmiştir. Wang ve ark.'nın (217) yakın tarihteki çalışmasında nr-aksSpA'lı hastalarının 15 yıllık takip sonunda az bir kısmının(%26) AS'ye progrese olduğunu bildirmişler. Bu durumun nr-aksSpA klasifikasyon kriterlerinin AS'ye ilerlemenin olası olmadığı çoğu hastayı tanımladığı ya da nr-aksSpA'nın, AS'ye geçiş için daha uzun süren prodromal bir süreyi temsil ettiğini ve bu nedenle daha uzun dönem takip gerektirdiğini vurgulamışlardır. GESPIC(German Spondyloarthropathy Inception Cohort) kohortunda (218) 2 yıllık takipte 95 nr-aksSpA hastasının %11,6 'sı AS'ye progrese olduğu, Norveç'te yapılan küçük çaplı bir çalışmada (219) 8 yıllık takipte bu oranın

%20 olduğu, daha önceki çalışmalarda (220, 221) ise undiferansiye SpA veya olası AS hastalarının 5-10 yıl süre sonunda % 24-42'sinde AS'ye progrese olduğu bildirilmiştir. Robinson ve ark.(222) ise aksSpA ile AS'nin farklı prognozu, demografik özellikleri, genetiği ve tedavi yanıtı olan iki farklı antite olduğunu vurgulamışlardır.

Literatür tarandığında görebildiğimiz kadarıyla AS ve nr-aksSpA arasında osteoproliferasyonun inhibitörü olan sklerostin düzeylerini karşılaştıran çalışmaya rastlanmadı. Yapılmış olan çalışmalarda AS hastaları ile kontrol grupları karşılaştırılmış ve sonuçlar çelişkili saptanmıştır. Bu açıdan Klingberg ve ark.'nın (223) yaptığı çalışmada AS'li hastalarda sklerostin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmışken, Taylan ve ark.'nın(17) yaptığı çalışmada AS hastaları ve kontrol grupları arasında serum sklerostin düzeylerinde farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Öte yandan Nocturne ve ark.'nın(224) DESIR kohortunun verileriyle yaptıkları çalışmada ASAS kriterleriyle tanı almış aksiyel SpA'lı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalmış sklerostin düzeyi saptanmıştır. Bu sonuçlar eşliğinde AS ve nr-aksSpA grubu karşılaştıran bizim çalışmamızda AS'li hastalarda nr-aksSpa'lı hastalara göre sklerostin düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Üstelik nr-aksSpA grubunda sklerostin istatistiksel anlamlı olmasa da kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlarla nr-aksSpA grubunda saptadığımız sklerostin düzeylerine karşın AS'li hastalarda saptadığımız anlamlı yüksek sklerostin düzeylerini yorumlamak aslında çok da zor olmayacaktır. Subkondral inflamasyon, kemik erozyonu ve artmış kemik yapımı SpA'da sürekliliği olan bir süreçtir. Henüz radyografik yeni kemik oluşumlarının gözlenmediği veya görece az görüldüğü nr-aksSpA'da kontrol grubuna göre bile daha düşük saptadığımız düşük sklerostin düzeyleri osteoproliferasyonun olup devam edeceğinin, yeni kemik oluşumlarının yoğun olduğu AS'de yüksek saptadığımız sklerostin düzeyleri ise osteoproliferasyonun kısmen frenlendiğinin göstergesi olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda semptomların başlangıç süresi ile sklerostin arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuçta başlangıç evre nr-aksSpA'da düşük saptanan sklerostin düzeyleri, inflamasyon ve kemik

erozyonundan sonra meydana gelen yoğun iyileşme sürecinden kaynaklanan yeni kemik oluşumuyla ilişkili olabilir. Bu sonuçlar ışığında bizim çalışmamız nr-aksSpA'nın AS'nin erken bir formu olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Wnt sinyal yolak inhibitörlerinden bir diğeri dickkopf-1'dir. Wnt koreseptörü olan LRP5/6' ya bağlanarak wnt/β-katenin sinyal yolağını bloke eder (224). Çeşitli fare modelleri, kemik homeostazındaki rollerini desteklemektedir. Dkk-1 gen aktarımı yapılmış farelerde osteopeni geliştiği saptanmıştır (225). Aksine inaktive dkk-1 mutasyonu olan farelerde ise kemik kitlesinin arttığı gösterilmiştir (226). SpA'larda sindesmofit gelişimi başlangıçta kıkırdağın yerini daha sonra kemiğin aldığı enkondral oluşuma sekonderdir (58). Bu nedenle dkk-1, sindesmofit oluşumuyla ilişkili osteoblastogenez disregülasyonunda yer alabilir. Sakroiliak eklemlerdeki füzyonda dkk-1'in rolü TNF transgenik farelerde saptanmıştır (214). Sakroiliak eklemlerin füzyonunda Wnt sinyalizasyonunun potansiyel rolünü kuvvetle destekleyen dkk-1 blokajı ile SpA'nın ayırıcı özelliği olan sakroiliak eklem kemik erozyonu ve artmış akroiliak ankilozu inhibe edilmiştir (224).

Literatür incelendiğinde dkk-1 düzeylerinin değerlendirildiği AS çalışmalarında sonuçlar çelişkili olup (213, 224, 227) çalışmalarda total ya da fonksiyonel farklı ölçüm metodlarıyla dkk-1 düzeylerinin ölçüldüğü görülmüştür. Sonuçta AS'de dkk-1'in disfonksiyonel olduğu belirtilmiştir (227). Standart ELİSA metoduyla ölçülerek yüksek serum dkk-1 düzeyi saptanan hastalarda LRP5 reseptörüne bağlanan dkk-1 düzeyleri düşük saptanmıştır. Bunun sonucu olarak da AS'li hastalarda yüksek serum dkk-1'in büyük kısmı fonksiyon görememektedir ve LRP5 reseptörüne bağlanamadığından Wnt sinyal yolaklarının inhibisyonunu gerçekleştiremez (227). Dolayısıyla reseptöre bağlanan dkk-1 düzeyi beklendiği gibi düşüktür. Bu şekilde dkk-1'in, Wnt sinyal yolaklarının inhibisyonunu gerçekleştiremediğini söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda ise serum dikkopf-1 düzeyleri ise AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi. Bu sonuçlarımızla serumda saptadığımız total dkk-1 ölçümü ile aslında hem fonksiyon görebilen hem de reseptörüne bağlanamayan düzeyleri birlikte ölçtüğümüz için asıl Wnt sinyal

inhibisyonu yapabilecek olan düzeyi belirleyememiş olabiliriz. AS hastalarında fonksiyonel dkk-1 düzeyinin değerlendirilmesi ile gelecekteki osteofit oluşumu tahmin edilebilir. Bu açıdan dkk-1 reseptör ilişkisini ve wnt inhibiyonunun daha ayrıntılı değerlendirilebileceği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hastalık aktivitesi ile sklerostin ve Dkk-1 düzeylerinin ilişkisini değerlendirmek için literatürde Klingberg ve ark.'nın (223) yaptığı çalışmada klinik belirteçlerden biri olan BASDAI ile sklerostin ve dkk-1 arasında anlamlı korelasyon saptanmamışken, CRP ile negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer taraftan Heiland ve ark.(16) ile Taylan ve ark.'nın(17) yaptıkları çalışmalarda AS'li hastalarda CRP düzeyleri ile sklerostin ve Dkk-1 arasında ilişki saptanmamıştır. Taylan ve ark.(17) AS'li hastalarda BASDAI<4 ve BASDAI≥4 olan gruplarda da serum sklerostin ve Dkk-1 ölçümlerinde fark bulmamışlardır. Korkosz ve ark.(228) hastalık aktivitesi yüksek (BASDAI≥4) olan AS'li hastalarda serum sklerostin ve dkk-1 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptarken, CRP ile serum sklerostin ve dkk-1 düzeylerini ilişkisiz saptamışlardır ve sonuçta inflamatuar belirteçler ile kemik formasyonunun inhibiyonu arasındaki ilişkinin kompleks olduğunu ve farklı moleküler mekanizmaların rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Çalışmamızdaki AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda BASDAI ≥4 olan grup ile BASDAI<4 olan gruplar arasında Taylan ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde serum sklerostin ve dkk-1 düzeylerinde farklılık saptanmadı ve hastalık aktivitesi klinik ve laboratuar belirteçleriyle sklerostin ve Dkk-1 arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlarla sklerostin ve Dkk-1'in hastalık aktivitesini değerlendirmede bize yol gösteren belirteçler olamayacağı literatürdeki çelişkili sonuçlar ile birlikte bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Dagfinrud ve ark. (229) bir cochrane derlemede AS'de en etkili fizyoterapi programının gözetimli grup egzersizleri ve bireysel ev egzersizlerinin kombinasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Düzenli fiziksel egzersizin obezite ve ilişkili komplikasyonların tedavisinde etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur ve egzersizin serum CRP düzeylerini azalttığı gösterilmiştir

(230). Kasapis ve Thompson, yağ, kas ve mononükleer hücrelerde sitokin üretiminin azalmasıyla direk etkiyle ve vücut ağırlığında azalmanın sağlanmasıyla da indirek etkiyle CRP düzeylerinde azalma olabileceğini belirtmişlerdir. Düzenli egzersiz, inflamatuar romatizmal hastalıklarda, hastalık aktivitesinde ve sistemik inflamasyonda azalmayla yararlı etkiler sağladığı gösterilmiştir (231, 232). Hulejova ve ark. AS'li hastalarda yoğun fizyoterapi programı ile ESH ve CRP düzeylerinde değişiklik saptamamışlardır (198). Ek olarak akut yoğun dirençli egzersizler iskelet kaslarında mikrohasarı indükler ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokin ve CRP salınımına neden olur (233). Kasapis ve ark'nın derlemesinde (230) birçok çalışmada egzersizin akut faz yanıtlarında geçici artışa neden olduğu bildirilmiştir. Guy ve ark. (234) akut egzersizde postegzersiz CRP düzeylerinde artış saptamışlardır. Uzun süreli orta şiddette fiziksel egzersiz ise (maksimum kalp hızının %60-79 ile haftada 3-7 kez, en az 8 hafta süreyle) inflamatuar süreçleri iyileştirir . Aksine Markovitch ve ark. orta şiddette fiziksel aktivitenin (VO2 maks %50) proinflamatuar (IL-6, CRP) ve antiinflamatuar (IL-10) etkilerininin olmadığını raporlamışlardır (235). Yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz çalışmalarında egzersiz sonrası IL-6, TNFa ve CRP düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gösteren çalışma da bulunmaktadır (236). Orta şiddete aktivite inflamasyonu etkilemiyor gibi görünürken proinflamatuar yolakların aktivasyonu için ağır egzersize ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır (237).

Bizim çalışmamızda aerobik egzersiz ve germe egzersizleriyle hastalık aktivitesi klinik belirteçlerinde düşüş gözlenirken laboratuvar belirteçlerden ESH ve CRP de artış gözlendi. ESH ve CRP deki bu artış egzersiz periyodunun kısa süreli olmasına bağlı iskelet kaslarındaki mikrotravmayla ikincil inflamatuar yanıtların gelişmesinden kaynaklanmış olabilir. Hastalar daha uzun süreyle egzersiz yapsalardı düzenli egzersizin antiinflamatuar etkileriyle ESH ve CRP düzeylerinde düşüş gözlemleyebilirdik. Buna ilave olarak uyguladığımız kas germe programları kas ve entezis bölgelerindeki mikrotravmaları arttırarak inflasmayonu kısa süreliğine tetiklemiş olabilir.

Karapolat ve ark.'nın farklı tür egzersizlerin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada AS'li hastalarda konvansiyonel egzersizler (fleksibilite, germe ve solunum egzersizleri) ile aerobik egzersiz karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonlarında, BASDAI, BASFI değerlerinde fark saptanmamış olup aerobik egzersiz ile aerobik kapasitede anlamlı artış, yüzme ile yapılan aerobik egzersiz ile BASDAI'de düzelme saptanmıştır (238). AS'li hastalarda egzersizin, hastalık aktivitesi ve bir adipokin olan leptinin üzerine etkilerini değerlendiren Hulojeva ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3 aylık grup egzersizleri (spesifik kas gruplarına germe ve antigravite kaslarına güçlendirme, diafragmatik solunum, postural düzeltmeler ve kas gevşemesi) ile gerçekleştirilen fizyoterapi programından sonra hastalık aktivitesinde düzelme gözlenmesine rağmen serum leptin düzeyinde değişiklik saptanmamış olup serum leptin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında da korelasyon bulunmamıştır (198).

Bizim çalışmamızda aerobik ve konvansiyonel (fleksibilite, germe egzersizleri) egzersiz programı düzenlediğimiz AS'li hastalarda egzersiz sonrası VAS ve leptin düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma, BASDAI ve BASFI skorlarında istatistiksel anlamı olmayan düşüş, yürüme mesafesinde ve VO2maks düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Aerobik egzersiz ve germe egzersizleri programıyla yaptığımız çalışmamızda Hulojeva ve ark.'nın aerobik egzersiz olmaksızın yaptığı çalışmanın aksine leptin düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı.

Akbarpour'un yaptığı çalışmada obez erkeklerde 12 haftalık aerobik egzersiz sonrası leptin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (20). Aynı şekilde endurans egzersizleri yağ dokusuna direk etki ederek inflamatuar mediatorlerin üretimini azaltır ve yağ dokusundan IL-10 gibi antiinflamatuar mediatorlerin üretimini arttırır (239). Yağ dokusu endokrin bir organ gibi düşünülür, çünkü IL-6, leptin, adiponektin gibi çeşitli maddeleri salgılar (240). IL-6 üretiminin stimülasyonu ile karaciğerden CRP üretimi güçlü bir şekilde uyarılır (22, 239). Birçok akademisyen uzun süreli aerobik egzersiz ile leptin düzeylerinde düşüşün vücut ağırlığında ve vücut yağ kitlesinde azalma ve yağ dağılımında değişme sonucu olduğunu açıklamıştır (241, 242).

Bouassida ve ark.'nın leptinin egzersiz ile ilişkisini değerlendirdiği derlemede birçok çalışma vücut kompozisyonu ile leptin, adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış olup leptin düzeylerinin vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümü, bel-kalça çevresi oranı ve yağ kitlesi ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermiştir (243). Bizim çalışmamızda hastaların aerobik egzersiz sonrası vücut ağırlığı, bel çevresi, vücut kitle indeksleri ve bel-kalça çevresi oranları egzersiz öncesine göre değişmedi fakat leptin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlendi. Bunu da şu şekilde açıklayabiliriz: aerobik egzersiz programı sonrası leptin düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş literatürdede belirtildiği gibi dolaylı olarak azalmış vücut yağ kitlesi ile ilişkili olabilir. Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılabilen pek çok yöntem vardır. Bu yöntemler arasında dual-enerji X-ray absorbsiyometrisi, manyetik rezonans görüntüleme ve sualtı tartım yöntemleri referans yöntemler olarak kabul edilmektedir. Fakat bu yöntemlerin zaman alıcı, pahalı ya da hastayı radyasyona maruz bırakmaları başlıca kısıtlılıklarıdır (244, 245). Biyoelektrik impedans analizi yöntemi de referans testlerle karşılaştırıldığında gerek vücut suyunu gerekse yağ oranını değerlendirmede kullanılan güvenilir bir testtir (244). Çalışmamızda biyoelektrik impedans ya da dual-enerji X-ray absorbsiyometrisi yöntemlerinden herhangi birini kullanmadık. Kullanmış olduğumuz vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel-kalça çevresi oranı şeklinde ölçüm metodlarıyla yağ dokuda gerçekleşmiş olabilecek olası azalmayı saptayamamış olabiliriz. Ayrıca daha uzun süre egzersiz programlasaydık belki bu yöntemlerle ölçüm sonuçlarında farklılık saptayabilirdik.

Ayrıca hastaların vücut kompozisyonuna etkisi olan beslenme alışkanlıklarına ilişkin herhangi bir kaydımız yoktu. Günlük diyetlerinin kaydının da yapılması sonuçları daha da anlamlı kılabilecektir.

Sonuçta aerobik egzersiz ile yağ dokusunda azalma gerçekleşir. Yağ dokusundaki azalmaya paralel olarak inflamatuar mediatorlerin üretiminde azalma, IL-10 gibi antiinflamatuar mediatorlerin üretiminde artış olabilir. Dolayısıyla uzun dönem aerobik egzersiz programı ile yağ doku kaynaklı

inflamatuar sitokinlerde azalma saptanabilir. Tüm bunların sonucunda hastalık aktivitesinde iyileşme gözlenebilir.

Vücut kompozisyonunu değerlendiren referans yöntemlerinden herhangi biriyle planlanmış bir çalışma dizayn edilebilirse aerobik egzersizin vücut kompozisyonuna, leptin düzeylerine ve sonuçta inflamatuar süreçlere ve hastalık aktivitesine etkisi daha net açıklanabilir.

Aerobik egzersizin metabolizma üzerine etkilerinden biri de altta yatan nöral fonksiyonlar ve mekanizmalara etkisidir. Bu durumlar birbiriyle iç içe iki nörobiyolojik süreçle açıklanabilir. Birincisi beyinde dopamin (motivasyon, öğrenme ve odaklanmanın artması), seratonin (duygudurumun arttırılması ve anksiyetenin kontrolü), oksitosin (anksiyete ve korkunun kontrolü ve duygudurumun iyileşmesi) ve norepinefrin (dikkat, algı ve motivasyonun artışı) gibi nöral hormonların senteziyle anksiyete, psikolojik stres ve depresyon üzerine olumlu etkileri ve aynı zamanda çevreyle sosyal ilişkilerden kaynaklanan olumlu geri bildirimlerdir (246). Aerobik egzersiz ile hastaların egzersiz kaynaklı bu nöral hormonlarındaki değişikliklerin de etkisiyle hastaların iyilik halini ve motivasyonunu arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sayede hastalarımızın subjektif yakınmaları ile ölçülen BASDAI, BASFI, VAS değerlerinde iyileşmeler saptanmıştır. Bu nöral kaynaklı iyileşmeler de hastalık aktivitesinde azalmaya katkıda bulunmuş olabilir.

İnsanlarda egzersiz süresince salgılanan katekolaminler aracılığıyla muhtemelen IL-6 sekresyonunun arttığı birkaç çalışmada bildirilmiştir (247, 248). Akut yorucu egzersiz sonrası proinflamatuar sitonkinlerin(IL-1, IL-6) egzersizin neden olduğu kas hasarı nedeniyle de artabileceği düşünülmüştür (249). Son çalışmalarda kas içi kompleks sinyallerin egzersiz kasından IL-6 salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir (250, 251). Ardından kas hasarı kendiliğinden tamir yanıt sürecine girer, kas içine makrofajlar gelir daha fazla IL-6 üretimine neden olur. Bu hasarlanma sonucu artmış IL-6 yanıtı kas kontraksiyonuyla ilişkili IL-6 üretimine göre daha gecikmiş ve daha azdır (251). Egzersize bağlı antiinflamatuar etkinin bir kısmı adipoz doku, iskelet kasları ve mononükleer hücrelerden sitokin üretiminin modifikasyonu

aracılığıyla oluşur (252). Bu nedenle uzun dönem aerobik egzersiz ile bu sitokinlerin salınımı azalırken antiinflamatuar sitokinlerin salınımı artar bu şekilde de egzersizin multifokal etkisiyle sitokin dengesi antiinflamatuar faza geçer (253) ve IL-6 düzeylerinde düşüş gözlenir (254). Sonuçta akut yorucu egzersizin vücut üzerinde oluşturduğu stres nedeniyle inflamatuar yanıtları başlattığı, düzenli aerobik egzersizin ise antiinflamatuar etkilerinin ön planda olduğu olasıdır. Bizim çalışmamızda egzersiz alan AS'li hastalarda egzersiz öncesi ve sonrası serum IL-6 düzeylerinde farklılık saptanmadı. Tantiwong ve ark.'nın(255) yaptığı çalışmada inflamatuar bir sitokin olan IL-6'nın egzersiz sonrası minimum 40 dakika sonra yükseldiği saptanmıştır. Egzersiz sonrası 2. saatte IL-6 düzeyleri anlamlı yükselmişken, postegzersiz 4. saatteki düzeyleri 2.saat değerine göre anlamlı düşük bulunmuş, bununla birlikte preegzersiz değerlerine göre yine de yüksek saptanmıştır (233). Bizim çalışmamızda hastaların kan örnekleri egzersizden hemen sonra alındığı için sonuçlarımızda IL-6 da anlamlı değişiklik saptayamamış olabiliriz.

Roecker ve ark.'nın (256) atletlerde marathon koşusu öncesi ve sonrası hepsidin düzey incelemelerinde ve Peeling ve ark.'nın atletlerde 60 dakika koşu öncesi ve sonrası post egzersiz hepsidin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Troadec ve ark.'nın bisikletle submaksimal aerobik egzersiz ile 40 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada egzersiz sonrası hepsidin düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır ve serum hepsidin düzeylerinde öğlen saatlerinde gece saatlerine göre anlamlı artış ile birlikte gün içinde yemekler sonrası hafif yükselmeler şeklinde dalgalanmaları raporlamışlardır (257). Literatüre bakıldığında hepsidinin aerobik egzersiz ile ilişkisi profesyonel spor yapanlarda ya da sağlıklı gönülllülerde çalışılmış olup hasta popülasyonda değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda AS'li hastalara aerobik egzersiz ile birlikte fleksibilite ve germe egzersizleri vererek hastaların egzersiz sonrası hepsidin düzeylerini ölçtük, sonuçlarımızda anlamlı farklılık saptamadık. Bu durum gün içi değişkenlik gösterebilen hepsidin düzeylerinin egzersiz alan her hastanın egzersiz sonrası kan numunelerinin alındığı saatin farklı olmasına bağlı olarak değişkenlik göstermiş olabilir ve egzersiz sonrası sonuçlarımızı etkilemiş

olabilir. Aerobik egzersiz ve sklerostin, dkk-1 ilişkisine baktığımızda bizim çalışmamızda egzersiz alan AS hastalarında egzersiz sonrası sklerostin, dkk-1 düzeylerinde egzersiz öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Literatürde aerobik egzersizin sklerostin ve dkk-1 üzerine etkisini gösteren çalışmaya rastlanmadı. Fiziksel aktivite ve daha da önemlisi yüklenmeli egzersizler lökomotor sistemi düzenler. Bununla beraber kemik sadece kas çekme kuvvetlerine değil aynı zamanda yerçekimi yüküne de maruz kalır. Wnt/B katenin sinyal yolağı, osteositlerdeki mekanik yüklenmenin aktive ettiği en önemli yolaklardan biri gibi görünmektedir. Kemik yeniden şekillenmesi büyük oranda osteositler tarafından sklerostin geni (sost) ekspresyonunun baskılanmasına bağlıdır (258). Genç ve erişkin ratlarda treadmil egzersizinin tibiada kemik formasyonunu arttırdığı ve rezorpsiyonu azalttığı bilinmektedir (259, 260). Nagle ve ark. (261) yaptıkları derlemenin sonucunda profesyonel bisiklet sporuyla ilgilenenlerde düşük kemik yoğunluğu riskinin olabileceğini raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda AS hastalarına düzenlediğimiz bisiklet ile aerobik egzersiz sonrası sklerostin ve dkk-1 düzeylerinde egzersiz öncesi değerlerine göre istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu da verdiğimiz egzersizin yüklenmeli egzersiz olmayışı nedeniyle kemik kitlesine etki etmeden aerobik egzersiz etkilerinden yararlandığımız ve bu sebeple de sklerostin ve dkk-1 düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadığımız fikrini destekliyor.

Sonuç olarak klinik pratikte AS hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmede yoğun olarak CRP düzeyini kullanmaktayız. Fakat CRP düzeyi AS'ye spesifik bir belirteç değildir. Vücutta meydana gelen farklı birçok durumda yüksekliği görülebilir. Bizim çalışmamızda CRP düzeyiyle hepsidin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarla hepsidinin hastalık aktivitesi değerlendirmede CRP'ye göre daha objektif bir inflamatuar belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda literatürdeki çalışma sayısı çok azdır. Daha iyi tasarlanmış ileri çalışmalarla hepsidinin AS'de hastalık aktivitesiyle ilişkisi aydınlatılmaya çalışılabilir.

Ayrıca AS ve nr-aksSpA için aynı hastalığın farklı dönemleri mi ya da farklı birer hastalık mı oldukları konusundaki literatürdeki karışıklığa bizim

çalışmamız ışık tutabilecek sonuçlar göstermiştir. Osteoproliferasyonda rolü olan Serum sklerostin düzeylerinin AS'li hastalarda nr-aksSpA hastalarına kıyasla anlamlı yüksek saptanması ve ilk şikayetlerin başlama süresiyle sklerostin arasındaki pozitif korelasyon neticesinde nr-aksSpA'nın aslında AS'nin çok daha erken dönemi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu konuda da hastaların daha uzun süreyle takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir diğer sonucu da egzersiz alan AS'li hastalarda egzersiz sonrası leptin düzeylerinde ve hastalık aktivitesi klinik belirteçlerinde düşüş gözlenmesiydi. Bu çalışmada kullanmış olduğumuz antropometrik ölçümlerde egzersiz sonrası herhangi bir farklılık saptamadık. Fakat bu durum verdiğimiz egzersiz programının etkin olmadığı anlamına gelmez. Egzersiz sonrası yürüme mesafesi ve VO2maks düzeylerindeki anlamlı artış egzersizin etkili olduğunu göstermektedir. Leptin düzeylerindeki düşüklük de objektif bir yöntem kullanmadığımız için saptayamadığımız vücut yağ kitlesindeki azalmayla ilişkili olabilir. Leptinin ve egzersizin antiinflamatuar etkileri bilindiğinden hastalık aktivitesindeki düşüşle ilişkili olabileceği sonucu çıkarılabilir. Daha ayrıntılı çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları hasta sayısının az olması ve takip süresinin egzersiz alan grupta kısa süreli olması nedeniyle egzersizin uzun dönem etkilerini verememiş olmamız. Egzersiz sonrası takipleri daha uzun süreyle yapabilseydik, egzersizin hastalık aktivitesi üzerine etkilerini daha net irdeleyebilirdik. Bir de aerobik ve germe egzersizlerinden oluşan egzersiz programımızı daha uzun süre uygulasaydık, düzenli aerobik egzersizin etkilerinden daha net bahsedebilirdik.

Bir diğer limitasyon ise vücut kompozisyonunu objektif belirleyen bir yöntem kullanmamış olmamızdır. Eğer çalışmada böyle bir yöntem kullansaydık vermiş olduğumuz egzersiz programı ile olası vücut kompozisyonundaki değişiklikleri objektif saptayabilirdik. Sonuçta meydana gelmiş olabileceğini düşündüğümüz bu değişikliklerle serum leptin düzeylerindeki düşüş ilişkisini net ortaya koyabilirdik ve leptinin inflamatuar etkileriyle hastalık aktivitesi ilişkisini daha açık gösterebilirdik.

Çalışmamızın üçüncü kısıtlayıcı faktörü ise egzersiz alan hastalardan alınan kan örneklerinin egzersiz bitiminden hemen sonra alınmasıydı. Kan örneklerinin egzersizden hemen sonra alınmasıyla, egzersizin akut etkilerinin sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

VI.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonrasında ulaştığımız sonuçlar;

1. AS, nr-aksSpA ve kontrol grupları arasında serum hepsidin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Fakat hepsidin düzeyleri ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, korelasyon katsayısı= 0,301). Hepsidin, AS'li hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için nonspesifik bir belirteç olan CRP'ye göre daha objektif bir belirteç olabilir. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. AS hastalarında sklerostin düzeyi nr-aksSpA hastalarına göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), nr-aksSpA hastalarında serum sklerostin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan düşüklük göstermekteydi. Bununla birlikte serum sklerostin düzeyleri ile AS ve nr-aksSpA hasta gruplarında ilk şikayetlerin başlama süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı= 0,293). Sklerostinle ilgili sonuçlar literatürde geçen AS ve nr-aksSpA'nın aynı hastalığın farklı dönemleri olabileceği düşüncesini desteklemektedir ve sklerostin hastalık sınıflandırılmasında bir yol gösterici belirteç olarak kabul edilebilir. Fakat SpA'lı hastalarda inflamasyon ve yeni kemik oluşumunun farklı mekanizmaları olabileceği ön görüsüyle de bu sonuçları desteklemek için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Serum dickkopf-1 düzeylerinde hem AS hem de nr-aksSpA hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan yükseklik saptandı. Hastalık aktivitesi ile korelasyon saptanmadı (p>0,05). Bu sonuçlarımızla serumda saptadığımız total dkk-1 ölçümü ile aslında hem fonksiyon görebilen hem de reseptörüne bağlanamayan düzeyleri birlikte ölçtüğümüz için asıl Wnt sinyal inhibisyonu yapabilecek olan düzeyi belirleyememiş olabiliriz. AS hastalarında fonksiyonel dkk-1 düzeyinin değerlendirilmesi ile gelecekteki osteofit oluşumu tahmin edilebilir. Bu açıdan dkk-1 reseptör ilişkisini ve wnt inhibiyonunun daha ayrıntılı değerlendirilebileceği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

4. Aerobik egzersiz alan AS hastalarında egzersiz sonrası yürüme mesafesi ve VO2maks düzeylerinde anlamlı artış saptadık. Bu bize aerobik egzersizin kardiyopulmoner enduransı arttırdığını göstermektedir. VAS değerinde anlamlı düşüş, BASDAI, BASFI skorlarında ise istatistiksel anlamlı olmayan düşüş saptandı. Aerobik egzersiz ile inflamasyonla ilişkisini değerlendirdiğimiz IL-6, hepsidin, sklerostin ve dickkopf-1 düzeylerinde egzersiz sonrası farklılık saptamadık. Fakat egzersiz sonrası leptin düzeylerinde anlamlı düşüklük gözledik. Leptindeki bu düşüklük ile hastalık aktivitesi belirteçleri arasında korelasyon saptamadık. Bu nedenle de inflamatuar etkilerinin olduğu bilinen leptinin hastalık aktivitesini etkilemede tek başına yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Ancak vücut yağ kitlesini belirlemek için kullandığımız ölçüm yöntemlerimizdeki yetersizlik nedeniyle bu ilişkiyi saptayamamış olabiliriz. Daha objektif yöntemlerle ölçümlerin yapıldığı çalşmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA LEPTİN, IL-6, HEPSİDİN VE KEMİK METABOLİZMA BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN, AEROBİK EGZERSİZ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Spondiloartritli hastalarda serum leptin, IL-6, hepsidin ve kemik metabolizma belirteçlerinden sklerostin ve dickoppf-1 düzeylerinin, aerobik egzersiz ve hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkisini değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 25 nonradyografik aksiyel spondiloartrit ve 25 ankilozan spondilit tanılı hasta ve 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Ankilozan spondilitli 10 hastaya her seans 30 dk aerobik egzersiz ve sonrasında germe egzersizleri de olacak şekilde toplam 15 seans egzersiz programı düzenlendi. Hastaların egzersiz öncesi ve sonrası leptin, IL-6, hepsidin, sklerostin ve dickkopf-1 'i içeren kan örnekleri alındı, hastalık aktivitesi için C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı bakıldı, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), visüel analog skala (VAS) skorları hesaplandı. Vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleriyle antropometrik değerlendirmeleri yapıldı. Bu sonuçlardan vücut kitle indeksi ve bel/kalça çevresi oranı hesaplandı. Egzersiz almayan diğer gruplarda ise başvuruda birer kez biyokimyasal tetkikleri alındı ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Elde edilen verilerle hasta gruplarıyla kontrol grubu arasında farklılıkların olup olmadığı değerlendirildi. Çıkan sonuçların hasta gruplarında

hastalık aktivitesi arasındaki ilişkisi ve egzersiz alan grupta ise egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırmaları yapıldı.

Bulgular: AS, nr-aksSpA ve kontrol grupları arasında serum leptin, IL-6, hepsidin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Serum sklerostin düzeyleri AS'li hastalarda nr-aksSpA'lı hastalara göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p=0,008). Semptomların başlama süresi de AS'li hastalarda nr-aksSpA'lı hastalara göre anlamlı yüksekti (p=0,007) ve sklerostin düzeyleri ile semptom süresi arasında pozitif korelasyon saptandı(p=0,039, r= ,293). Serum dkk-1 düzeyinde ise AS ve nr-aksSpA'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan yükseklik saptandı. Hastalık aktivitesi belirteçlerinden CRP ile hepsidin arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,11, korelasyon katsayısı= ,301). Egzersiz alan AS'li hastalarda ise egzersiz öncesine göre VO2 maks ve yürüme mesafesi anlamlı artış gösterdi (sırasıyla p=0,036, p=0,036), hastalık aktivitesi klinik belirteci BASDAI, BASFI'de istatistiksel anlamlı olmayan düşüş, VAS'ta istatistiksel anlamlı düşüş ile birlikte leptinde istatistiksel anlamlı azalma (p=0,047) gözlendi.

Sonuçlar: Bu çalışmada aerobik egzersiz ile AS'li hastaların VO2maks ve yürüme mesafesinin arttığını gösterdik. Böylelikle hastaların kardiyopulmoner enduransında artış sağladık. Fakat aerobik egzersiz ile inflamasyon ve hastalık aktivitesi arasında açıkça bir ilişki gösteremedik. Aerobik egzersiz sonrası leptindeki düşüklük ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olabileceğini fakat bu konuda kullandığımız yöntemlerin yetersiz kaldığını düşündük. Yapılacak daha iyi tasarlanmış çalışmalarla leptin ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin aydınlatılabileceğinin düşüncesindeyiz. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için incelediğimiz inflamatuar olabilecek belirteçlerden serum IL-6, sklerostin, dickkopf-1 düzeyleri ile hastalık aktivitesi laboratuar ve klinik belirteçleri arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Fakat akut faz reaktanı CRP düzeyi ile hepsidini pozitif korele saptadık. Böylelikle hastalık aktivitesini değerlendirmek için hepsidinin objektif bir belirteç olabileceğini düşündük. Bu konudaki sınırlı veri nedeniyle

daha çok hasta sayılı çalışmalarla bu ilişki daha net ortaya koyulabilir. Nr-aksSpA ve AS'li hastalarda hem serum sklerostin düzeylerini hem de ilk şikayetlerin başlama sürelerini AS'li hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek saptadık. Bunun sonucunda osteoproliferasyon inhibtörü olan sklerostin düzeylerinin, literatürdeki nr-aksSpA ile AS'nin aynı hastalığın farklı süreçleri hipotezini destekleyabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar spondiloartritlerde inflamasyon ve yeni kemik oluşumu kısmen ilişkili gibi düşünülse de sklerostinin inflamasyondan bağımsız yeni kemik oluşumuna katkı sağladığı kanısındayız. Tüm bu bulduğumuz sonuçlar eşliğinde ileride yapılacak olan daha geniş hasta sayılı çalışmalarla hastalık aktivitesinde rol alan yolaklar ve bu yolaklar ile hastalık aktivitesinin egzersiz ile ilişkisinin daha net ortaya koyulabileceği kanaatindeyiz.

VIII.SUMMARY

SERUM LEPTIN, IL-6, HEPCIDIN AND BONE MARKERS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS AND THEIR CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY AND AEROBIC EXERCISE

Objective: To assess the association of serum leptin, IL-6, hepcidin and bone metabolism markers including sclerostin and dickkopf-1 levels with aerobic exercise and disease activity in patients with spondyloarthritis

Material and Method: Twenty five patients diagnosed with ankylosing spondylitis, twenty five patients diagnosed with nonradiographic axial spondyloarthritis and twenty healthy volunteers were included to this study. Ten patients in ankylosing spondylitis group were performed 30 min of cycling followed by stretching exercises totally 15 seans. For analysis leptin, IL-6, hepcidin, sclerostin and dickkopf-1 levels and also for determine disease activity markers as C-reaktif protein and Erythrocyte sedimentation rate blood samples were taken and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), visual analog scale (VAS) were calculated before and after exercise. Anthropometric measurements such as body weight, height, waist and hip circumference were evaluated. With the results of these measurements body mass index, waist-to-hip ratio were calculated before and after exercise. Biochemical blood samples and anthropometric measurements were assessed for once in non-exercise groups. Results were compared between groups with AS, nr-aksSpA patients and healty controls.

Whether the difference between healty control and both AS and nr-aksSpA patients groups were evaluated. In patients groups results with before and after exercise were compared and a the same time results were assessed in terms of association with disease activity.

Results: No significant difference was observed between the three groups with regards to leptin, IL-6, hepcidin. Serum sclerostin levels were statistically significant higher in AS patients than patients with nr-aksSpA (p=0,008). Also symptom onset time was statistically higher in AS patients than patients with nr-aksSpA (p=0,007) and there was a positive corelation between sclerostin levels and symptom onset time (p=0,039, r= ,293). Serum dickkopf-1 levels were also relatively higher in patients with AS and nr-aksSpA than healty control however did not statistically significant. There was a positive correlation between CRP as a disease activity marker and serum hepcidin levels (p=0,11, corelation coefficient=,301). In patients with AS who performed exercise, postexercise VO2max and walking distance were statistically increased (p=0,036, p=0,036 respectively) and scores of clinical disease activity and functionality markers such as BASDAI, BASFI were relatively declined however did not statisticially sinificant. In addition, VAS scores were statistically reduced meanwhile statistically decreases were detected with regard to serum leptin levels (p=0,047).

Conclusions: In this study, we showed that VO2max and walking distance of AS patients increased with aerobic exercise. Thus, we increased the cardiopulmonary endurance of the patients. But we could not show a clear relationship between aerobic exercise and inflammation and disease activity. We considered that there may be a relationship between reduced leptin levels after exercise and disease activity, but the methods used in this matter were insufficient. Relation between leptin levels and disease activity can be illuminated by better designed studies. We have not found any relationship between disease activity markers and serum IL-6, sclerostin, dickkopf-1 levels that could be markers of inflammation for assess disease activity. However, we found positive correlation between CRP level which is

acute phase reactant and hepcidin. Thus, we thought that hepcidin could be an objective marker to assess disease activity. Due to limited data on this subject, this relationship can be clarified more clearly with more patients. In patients with Nr-AxSpA and AS, we found both serum sclerostin levels and initial onset of first symptoms statistically significantly higher in patients with AS. As a result, we think that sclerostin level, which is osteoproliferation inhibitor, could support the hypothesis in the literature which is different process of the same disease for nr-aksSpa and AS classification. Although spondyloarthritis is thought to be partially associated with inflammation and new bone formation, we believe that sclerostin contributes to the new bone formation independent from inflammation. In the context of all these results, we believe that the pathways involved in disease activity and the relationship of disease activity and exercise can be clarified in the studies to be performed in the future with a larger number of patient

IX. EKLER

EK 1. Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAİ) değerlendirmesi

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0_____10

yok çok şiddetli

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

0_____10

yok çok şiddetli

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0_____10

yok çok şiddetli

4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0_____10

yok çok şiddetli

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

0_____10

yok çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0_____10

yok ' ' ' 2 saat veya daha fazla

EK 2. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) değerlendirmesi

---

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki aktiviteleri uygularken zorlanma derecenizi 0-10 arasında işaretleyerek ifade ediniz.

1. Bir kişinin yardımı olmadan veya yardımcı cihaz kullanmaksızın çorapları giymek

0_____10

kolay mümkün değil

2. Yardım almaksızın yerden bir kalem almak için, belden öne doğru eğilmek

0_____10

kolay mümkün değil

3. Yardım almaksızın yüksek bir rafa uzanmak

0 _____ 10

kolay mümkün değil

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

0 _____ 10

kolay mümkün değil

5. Sırtüstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 _____ 10

kolay mümkün değil

6. Rahatsızlık hissetmeden 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 _____ 2

mümkün değil saat kolay

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzam kullnmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

0 _____ 10

kolay mümkün değil

8. Gövde ile dönmeden omuzları üzerinden bakmak

0 _____ 10

kolay mümkün değil

9. Spor, egzersiz, bahçe işleri gibi fiziksel güç gerektiren işleri yapmak

0._____10

kolay mümkün değil

10. Tüm gün boyunca evde ve işteki günlük aktiviteleri yapmak

0_____10

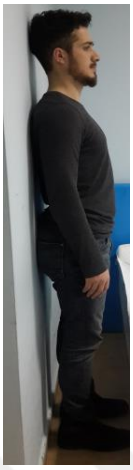
Kolay mümkün değil

Ek-3 NASS (National Ankylosing Spondylitis Society) tarafından AS'li hastalar için yayınlanmış egzersiz kılavuzları doğrultusunda hazırlanmış programdan uyarlanmış germe egzersizleri.

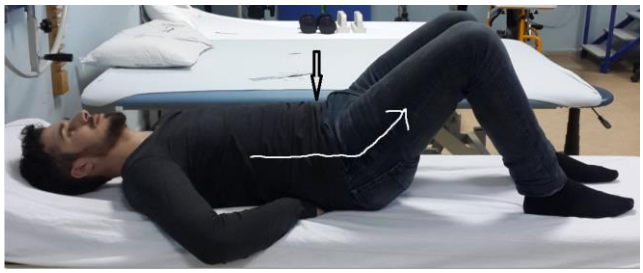
1. Bir duvarın önüne geçip topuklar, kalça, omuzlar ve baş duvara temas edecek şekilde durulur. Çene aşağı eğilirken baş ile duvar ittirilir. Bu sırada omuzlar ve kalça duvarla temas ettirilir. Kollar yandan açılıp baş üzerine getirilir. Bu sırada kalça ve omuzlar duvardan ayrılmaz. 5 defa tekrarlanır.



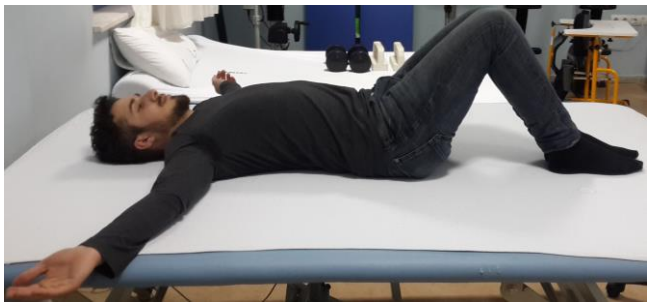
2. Kalça, omuz ve topuklar duvardan ayrılmadan gövdenin sağ tarafına eğilinir ve el ile bacakta ulaşılabildiği kadar ulaşılmaya çalışışır. Aynısı sol taraf için de yapılır. 3 defa tekrarlanır.

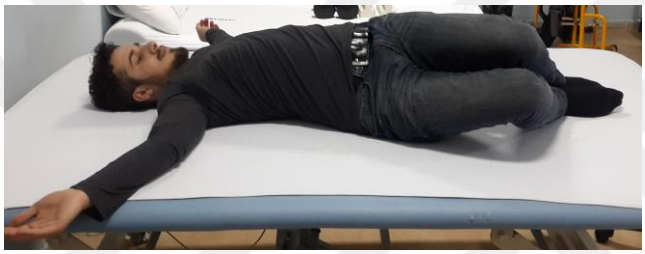



3. Düz bir zeminde sırt üstü uzanılır. Karın kasları kullanılarak bel zemine doğru ittirilmeye çalışılır. Bu pozisyonda 5'e kadar sayılır. 5 defa tekrarlanır.

4. Dizler bükülü, kollar yana açık şekilde düz bir zeminde yere uzanılır. Dizler birbirinden ayrılmayacak şekilde önce sağa sonra sol tarafa doğru alt beden döndürülür. Bu sırada omuzların yere temas etmesine dikkat edilir. 5 defa tekrarlanır.





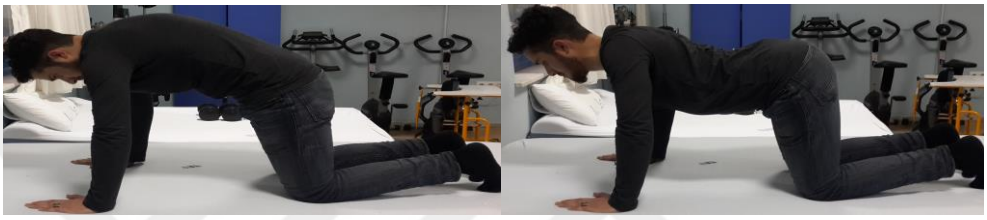
5. Bir sandalyede dik bir şekilde oturulur. Eller ile oturak yeri tutulur. Omuzlar hareket ettirilmeden sadece baş sola doğru çevrilir. Aynı şekilde sağa doğru da tekrarlanır. 3 defa tekrarlanır.





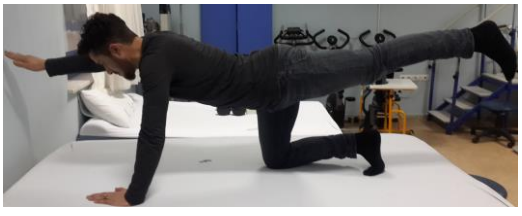
6. El ve ayakların üzerinde şekildeki gibi durulur. Kollar omuz genişliğinde açılırken, eller tam karşıya bakacak şekilde durulur. Baş omuzlardan içeriye doğru eğilirken yapılabildiği kadar sırt kamburlaştırılır. Daha sonra boyun yüz tam yere bakacak şekilde düz konuma getirilip bel çukuru olabildiğince arttırılır.





7. El ve ayakların üzerinde şekildeki gibi düz bir zeminde durulur. Çapraz olacak şekilde sağ kol öne ve sol bacak arkaya doğru uzatılır. Diğer kol ve bacak için de tekrarlanır. 3 defa tekrarlanır.





8. Kolsuz bir sandalyede sağ yan oturulur. Gövdeyle sandalyenin arkasına doğru dönerek sandalyenin arka kısmından her iki elle tutulmaya çalışılır. Sandalyeye sol yandan da oturarak aynı şekilde tekrarlanır. 5 defa tekrarlanır.



9. Sandalyenin ucuna güvenli bir şekilde oturulup bir ayak topuk yerde ve ayak ucu havaya bakcak şekilde uzatılır. Sırt düz olacak şekilde bacağa üstten hafifçe baskı uygulanıp bacağın arkasında bir gerim hissedilir. Diğer bacak için de tekrarlanır. 5 defa tekrarlanır.



10. Kolsuz sandalyede sağ kaval kemiğinin üzerinde durulurken sol ayak mümkün olduğunca öne ilerletilip sırt düz kalacak şekilde sol diz bükülür. Bu sırada sağ bacağın önünde gerim hissedilir. Diğer taraf için de tekrarlanır. 5 defa tekrarlanır.



X. KAYNAKLAR

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
2. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, et al. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. Autoimmun Rev. 2016;15(6):501-9.
3. Sieper J, Appel H, Braun J, et al. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. Arthritis Rheum. 2008;58(3):649-56.
4. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. J Immunol. 2005;174(6):3137-42.
5. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. FASEB J. 1998;12(9):747-52.
6. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, et al. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(10):952-6.
7. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2002;22(4):138-41.
8. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. Br J Dermatol. 2002;147(2):331-6.
9. Park MC, Lee SW, Choi ST, et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 2007;36(2):101-6.

10. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2007;26(2):211-5.
11. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. J Clin Invest. 2002;110(7):1037-44.
12. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113(9):1271-6.
13. Chung B, Matak P, McKie AT, et al. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. J Nutr. 2007;137(11):2366-70.
14. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, et al. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. J Bone Miner Res. 2004;19(11):1749-57.
15. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions. Acta Physiol (Oxf). 2012;204(3):317-30.
16. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2012;71(4):572-4.
17. Taylan A, Sari I, Akinci B, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:191.
18. Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(2):203-7.
19. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. J Aging Res. 2011;2011:681640.
20. Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. Biol Sport. 2013;30(1):21-7.

21. Soares FH, de Sousa MB. Different types of physical activity on inflammatory biomarkers in women with or without metabolic disorders: a systematic review. Women Health. 2013;53(3):298-316.
22. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. J Am Geriatr Soc. 2008;56(11):2045-52.
23. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(2):81-91.
24. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
25. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770-6.
26. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
27. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23(2):61-6.
28. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum. 1992;35(12):1476-82.
29. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis Rheum. 2005;53(6):850-5.
30. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. J Rheumatol. 2008;35(2):305-9.

31. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr Opin Rheumatol. 1995;7(4):263-9.
32. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum. 1984;27(3):241-9.
33. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. Ann Rheum Dis. 1966;25(6):525-7.
34. Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. HLA class I typing by PCR: HLA-B27 and an African B27 subtype. Lancet. 1991;337(8742):640-2.
35. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl 1:i44-50.
36. Brown MA, Laval SH, Brophy S, et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2000;59(11):883-6.
37. 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(10):1823-8.
38. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563-74.
39. Bowness P. Hla-B27. Annu Rev Immunol. 2015;33:29-48.
40. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. Curr Rheumatol Rep. 2013;15(10):362.
41. Brophy S, Hickey S, Menon A, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? J Rheumatol. 2004;31(9):1775-8.
42. Lamot L, Vidovic M, Perica M, et al. [Pathogenesis of Undifferentiated Spondyloarthritis]. Reumatizam. 2015;62(1):20-6.
43. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. J Anat. 2001;199(Pt 5):503-26.

44. McGonagle D, Thomas RC, Schett G. Spondyloarthritis: may the force be with you? Ann Rheum Dis. 2014;73(2):321-3.
45. Fournie B. Pathology and clinico-pathologic correlations in spondyloarthropathies. Joint Bone Spine. 2004;71(6):525-9.
46. Mikecz K, Glant TT, Baron M, et al. Isolation of proteoglycan-specific T lymphocytes from patients with ankylosing spondylitis. Cell Immunol. 1988;112(1):55-63.
47. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? Arthritis Rheum. 1995;38(11):1547-54.
48. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):231-41.
49. Venken K, Elewaut D. IL-23 responsive innate-like T cells in spondyloarthritis: the less frequent they are, the more vital they appear. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(5):30.
50. Asquith M, Rosenbaum JT. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):405-12.
51. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. J Rheumatol. 1995;22(12):2273-8.
52. Kabeerdoss J, Sandhya P, Danda D. Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. Rheumatol Int. 2016;36(4):457-68.
53. Limon-Camacho L, Vargas-Rojas MI, Vazquez-Mellado J, et al. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2012;39(4):830-5.
54. Mattey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R127.
55. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2011;30(2):269-73.

56. Claudepierre P, Voisin MC. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. Joint Bone Spine. 2005;72(1):32-7.
57. Wendling D, Claudepierre P. New bone formation in axial spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013;80(5):454-8.
58. Appel H, Maier R, Loddenkemper C, et al. Immunohistochemical analysis of osteoblasts in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis. J Rheumatol. 2010;37(4):823-8.
59. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest. 2006;116(5):1202-9.
60. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. Gene. 2004;341:19-39.
61. Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The concept of disease modification in spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2002;29(8):1583-5.
62. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008;58(10):3063-70.
63. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1756-65.
64. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. J Med Life. 2015;8(3):319-25.
65. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, et al. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Neurosurg Focus. 2008;24(1):E2.
66. Wendling D, Prati C, Demattei C, et al. Anterior chest wall pain in recent inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis. data from the DESIR cohort. J Rheumatol. 2013;40(7):1148-52.
67. Ozgocmen S, Akgul O, Khan MA. Mnemonic for assessment of the spondyloarthritis international society criteria. J Rheumatol. 2010;37(9):1978.
68. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, et al. Enthesitis in spondyloarthropathy. Curr Opin Rheumatol. 1999;11(4):244-50.

69. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S64-85.

70. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1971;30(3):213-23.

71. Revell PA, Mayston V. Histopathology of the synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1982;41(6):579-86.

72. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998;352(9134):1137-40.

73. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):448-54.

74. Cibulka MT, White DM, Woehrle J, et al. Hip pain and mobility deficits--hip osteoarthritis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association. J Orthop Sports Phys Ther. 2009;39(4):A1-25.

75. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.

76. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(4 Suppl 55):S56-61.

77. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. Ann Rheum Dis. 2007;66(8):1072-7.
78. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology. 2004;111(3):491-500; discussion
79. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008;67(7):955-9.
80. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):591-4.
81. Goupille P. Psoriatic arthritis. Joint Bone Spine. 2005;72(6):466-70.
82. Lavie F, Salliot C, Dernis E, et al. Prognosis and follow-up of psoriatic arthritis with peripheral joint involvement: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine. 2009;76(5):540-6.
83. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):451-71.
84. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. J Rheumatol. 2003;30(11):2306-7.
85. Wendling D. The gut in spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2016;83(4):401-5.
86. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1992;51(6):705-6.
87. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. J Clin Med Res. 2016;8(6):427-30.
88. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med. 2011;22(6):554-60.

89. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. Clin Rheumatol. 1998;17(6):524-30.
90. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. Curr Opin Hematol. 2000;7(1):64-9.
91. Donmez S, Pamuk ON, Pamuk GE, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2013;33(7):1725-9.
92. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. Pulm Med. 2012;2012:965956.
93. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. Mayo Clin Proc. 1977;52(10):641-9.
94. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2005;72(6):496-502.
95. Wildberger L, Boyadzhieva V, Hans D, et al. Impact of lumbar syndesmophyte on bone health as assessed by bone density (BMD) and bone texture (TBS) in men with axial spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2016.
96. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporos Int. 2001;12(7):605-9.
97. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis Rheum. 1999;42(11):2319-24.
98. Cammelli D. [Extra-articular manifestations of seronegative spondylarthritis]. Recenti Prog Med. 2006;97(5):280-9.
99. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. RMD Open. 2015;1(1):e000052.
100. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. Ann Rheum Dis. 1973;32(4):354-63.

101. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol. 1985;24(3):242-9.
102. 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(3):717-27.
103. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
104. Edward D.Harris. Kelley Romatoloji. 7 ed. Prof Dr Tansu Arasıl, editor: Güneş Kitabevi; 2006.
105. Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. Ankylosing Spondylitis. 7 ed. Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M, editors. Philadelphia: Elseiver Saunders; 2005.
106. Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. 5 ed. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH W, editors. Philadelphia: Mosby, Elsevier Limited; 2011.
107. Khan M.A. Ankylosing spondylitis: Clinical features. Klippel J.H., Dieppe P.A, editors. London: Mosby-Year Book Europe Limited; 1994.
108. Moll JM, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. Ann Rheum Dis. 1972;31(1):1-8.
109. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1975;34(3):244-8.
110. Bollow M, Enzweiler C, Taupitz M, et al. Use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to detect spinal inflammation in patients with spondyloarthritides. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(6 Suppl 28):S167-74.
111. Braun J, Bollow M. Imaging of inflammatory rheumatic diseases of the axial skeleton (sacroiliitis): when and how should we use MRI? J Clin Rheumatol. 2000;6(6):339-49.
112. Tuncel E. Klinik radyoloji. Bursa: Nobel&Güneş; 2008.

113. Kaya T. Kas iskelet yumuşak doku radyolojisi. Eskişehir: Nobel&Güneş; 2008.
114. Van der Linden S, van der Heijde D, Braun J. Ankilozan Spondilit.(Çeviri: Kalyon TA) Arasıl T, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.
115. Kok HK, Mumtaz A, O'Brien C, et al. Imaging the Patient With Sacroiliac Pain. Can Assoc Radiol J. 2016;67(1):41-51.
116. Özgöçmen S. Romatoloji El Kitabı.Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler: Veri Medikal Yayıncılık
117. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? Curr Opin Rheumatol. 2012;24(4):363-9.
118. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009;68(10):1520-7.
119. Baraliakos X, Braun J. Imaging Scoring Methods in Axial Spondyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(4):663-78.
120. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2005;53(5):703-9.
121. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(11):1976-82.
122. Prakash D, Prabhu SM, Irodi A. Seronegative spondyloarthropathy-related sacroiliitis: CT, MRI features and differentials. Indian J Radiol Imaging. 2014;24(3):271-8.
123. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(3):349-53.
124. Caso F, Costa L, Del Puente A, et al. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-

inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(6):328-38.

125. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):896-904.

126. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):CD002822.

127. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. Turk J Med Sci. 2015;45(2):416-30.

128. Reimold AM, Chandran V. Nonpharmacologic therapies in spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):779-92.

129. Jenks K, Stebbings S, Burton J, et al. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2010;37(10):2118-25.

130. Sanges M, Valente G, Rea M, et al. Probiotics in spondyloarthropathy associated with ulcerative colitis: a pilot study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009;13(3):233-4.

131. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4):612-20.

132. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database Syst Rev. 2003(3):CD004377.

133. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-98.

134. Karateev AE, Erdes Sh F. [Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in case of ankylosing spondylitis: long and persistently!]. Ter Arkh. 2014;86(11):123-7.

135. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1616-22.
136. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):243-6.
137. Palazzi C, D'Angelo S, Gilio M, et al. Pharmacological therapy of spondyloarthritis. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(10):1495-504.
138. Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):CD004524.
139. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(11):CD004800.
140. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005;64(12):1761-4.
141. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology. 2003;144(9):3765-73.
142. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J. 1998;12(1):57-65.
143. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. Nat Rev Immunol. 2004;4(5):371-9.
144. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. J Immunol. 2002;168(2):875-82.
145. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, et al. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. Clin Rheumatol. 1999;18(5):394-401.

146. Toussirot E, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. Metabolism. 2007;56(10):1383-9.
147. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell. 1995;83(7):1263-71.
148. Baumann H, Morella KK, White DW, et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(16):8374-8.
149. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. J Mol Endocrinol. 2009;43(1):11-8.
150. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol. 1994;33(10):927-31.
151. Kuryszko J, Slawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. Pol J Vet Sci. 2016;19(2):441-6.
152. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, et al. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(11):5577-82.
153. Malysheva K, de Rooij K, Lowik CW, et al. Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts. Croat Med J. 2016;57(2):89-98.
154. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. Ann Rheum Dis. 2008;67(4):511-7.
155. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003;102(3):783-8.
156. Indrakanti DL, Alvarado A, Zhang X, et al. The interleukin-6-hepcidin-hemoglobin circuit in systemic lupus erythematosus flares. Lupus. 2016.
157. Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. Cell Signal. 2007;19(4):659-71.

158. Mah AT, Yan KS, Kuo CJ. Wnt pathway regulation of intestinal stem cells. J Physiol. 2016;594(17):4837-47.
159. Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(6):328-39.
160. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology. 2007;148(6):2635-43.
161. Hu Z, Lin D, Qi J, et al. Serum from patients with ankylosing spondylitis can increase PPARD, fra-1, MMP7, OPG and RANKL expression in MG63 cells. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(11):738-42.
162. Corr M. Wnt signaling in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2014;33(6):759-62.
163. Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. Nature. 2000;407(6803):530-5.
164. He X, Semenov M, Tamai K, et al. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. Development. 2004;131(8):1663-77.
165. Ma L, Wang HY. Suppression of cyclic GMP-dependent protein kinase is essential to the Wnt/cGMP/Ca2+ pathway. J Biol Chem. 2006;281(41):30990-1001.
166. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. Organogenesis. 2008;4(2):68-75.
167. Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, et al. Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. J Cell Sci. 2008;121(Pt 6):737-46.
168. Corr M. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4(10):550-6.
169. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J. 2005;19(13):1842-4.
170. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. Arch Biochem Biophys. 2008;473(2):112-6.

171. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. Dev Cell. 2009;17(1):9-26.
172. Muntean L, Lungu A, Gheorghe SR, et al. Elevated Serum Levels of Sclerostin are Associated with High Disease Activity and Functional Impairment in Patients with Axial Spondyloarthritis. Clin Lab. 2016;62(4):589-97.
173. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, et al. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. Acta Reumatol Port. 2014;39(2):146-51.
174. Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. Oncogene. 2006;25(57):7469-81.
175. Kim JH, Liu X, Wang J, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5(1):13-31.
176. Mao B, Wu W, Davidson G, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. Nature. 2002;417(6889):664-7.
177. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? Semin Arthritis Rheum. 2011;41(2):170-7.
178. Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. Joint Bone Spine. 2016.
179. Gürsel Y. Terapötik Egzersizler. Beyazova M, Kutsal YG, editors. Ankara: Güneş Kitabevleri.
180. Joel A. DeLisa, Bruce M. Gans, Nicolas E. Walsh. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: İlkeler ve Uygulamalar. Arasıl T, editor: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.
181. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Mehmet Beyazova, Yeşim Gökçe Kutsal, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.

182. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest. 2001;119(1):256-70.
183. S.J. Fowler SJS, S. Revill. Reproducibility and validity of the incremental shuttle walking test in patients following coronary artery bypass surgery. Physiotherapy. 2005;91(1):22-7.
184. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC, et al. Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2015;42(12):2347-53.
185. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. Rheumatol Int. 2005;25(4):280-4.
186. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2281-5.
187. Pulmoner Rehabilitasyon. Erk M, Ergün P, editors: Toraks Kitapları, Türk Toraks Derneği; Eylül 2009.
188. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. Eur Respir J. 1994;7(11):2016-20.
189. Arnardottir RH, Emtner M, Hedenstrom H, et al. Peak exercise capacity estimated from incremental shuttle walking test in patients with COPD: a methodological study. Respir Res. 2006;7:127.
190. Ardıc F. Egzersiz Reçetesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2014;60(özel sayı 2):S1-S8.
191. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(25):14564-8.
192. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature. 1998;394(6696):897-901.

193. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. Drug News Perspect. 2006;19(1):21-6.
194. Sari I, Demir T, Kozaci LD, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2007;26(9):1427-32.
195. Popa C, Netea MG, Radstake TR, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(8):1195-8.
196. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, et al. Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(6):880-3.
197. Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. Diabetologia. 1997;40(10):1178-84.
198. Hulejova H, Levitova A, Kuklova M, et al. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2012;31(1):67-71.
199. Przepiera-Bedzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. Mediators Inflamm. 2015;2015:785705.
200. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, et al. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1994;53(6):425-6.
201. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):95-100.
202. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood. 2003;101(7):2461-3.

203. Wegrzyn P, Jura J, Kupiec T, et al. A search for genes modulated by interleukin-6 alone or with interleukin-1beta in HepG2 cells using differential display analysis. Biochim Biophys Acta. 2006;1762(3):319-28.
204. Carbia-Nagashima A, Arzt E. Intracellular proteins and mechanisms involved in the control of gp130/JAK/STAT cytokine signaling. IUBMB Life. 2004;56(2):83-8.
205. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood. 2006;108(9):3204-9.
206. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(6):R204.
207. Dagli M, Yilmaz S, Sivrikaya A, et al. Serum Prohepcidin and Hepcidin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Prospective Study. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2014.
208. Swellam M, Gabal KM, Youssef SS. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. IUBMB Life. 2013;65(10):883-8.
209. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3672-80.
210. Kim HR, Kim KW, Yoon SY, et al. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci. 2010;25(3):348-52.
211. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. Intern Med. 2009;48(6):421-6.
212. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. J Rheumatol. 1999;26(4):966-70.

213. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med. 2007;13(2):156-63.
214. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):592-7.
215. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2009;60(11):3257-62.
216. Sieper J, Hu X, Black CM, et al. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2016.
217. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1415-21.
218. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1369-74.
219. Bakland G, Alsing R, Singh K, et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(3):448-53.
220. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. J Rheumatol. 1988;15(7):1109-14.
221. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):642-6.
222. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, et al. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily early ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2013;72(2):162-4.

223. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, et al. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. J Rheumatol. 2014;41(7):1349-56.
224. Nocturne G, Pavy S, Boudaoud S, et al. Increase in Dickkopf-1 Serum Level in Recent Spondyloarthritis. Data from the DESIR Cohort. PLoS One. 2015;10(8):e0134974.
225. Li J, Sarosi I, Cattley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. Bone. 2006;39(4):754-66.
226. Morvan F, Boulukos K, Clement-Lacroix P, et al. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. J Bone Miner Res. 2006;21(6):934-45.
227. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2010;62(1):150-8.
228. Korkosz M, Gasowski J, Leszczynski P, et al. High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:99.
229. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2005;32(10):1899-906.
230. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1563-9.
231. Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4(11):597-604.
232. Sweeney S, Taylor G, Calin A. The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2002;29(4):763-6.
233. Vella L, Caldow MK, Larsen AE, et al. Resistance exercise increases NF-kappaB activity in human skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(6):R667-73.

234. Guy JH, Edwards AM, Miller CM, et al. Short-term reliability of inflammatory mediators and response to exercise in the heat. J Sports Sci. 2016:1-7.
235. Markovitch D, Tyrrell RM, Thompson D. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. J Appl Physiol (1985). 2008;105(1):260-5.
236. Andersson J, Jansson JH, Hellsten G, et al. Effects of heavy endurance physical exercise on inflammatory markers in non-athletes. Atherosclerosis. 2010;209(2):601-5.
237. Chen YW, Apostolakis S, Lip GY. Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. Ann Med. 2014;46(7):439-55.
238. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, et al. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. Eur J Phys Rehabil Med. 2009;45(4):449-57.
239. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, et al. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;290(5):E961-7.
240. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. Nutr Res Rev. 2008;21(2):117-33.
241. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, et al. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. Metabolism. 2007;56(7):1005-9.
242. Kobayashi J, Murase Y, Asano A, et al. Effect of walking with a pedometer on serum lipid and adiponectin levels in Japanese middle-aged men. J Atheroscler Thromb. 2006;13(4):197-201.
243. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, et al. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. Br J Sports Med. 2010;44(9):620-30.
244. Gallagher D, Song MY. Evaluation of body composition: practical guidelines. Prim Care. 2003;30(2):249-65.

245. Fogelholm M, van Marken Lichtenbelt W. Comparison of body composition methods: a literature analysis. Eur J Clin Nutr. 1997;51(8):495-503.
246. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J Med Sci Sports. 2015;25 Suppl 3:1-72.
247. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. Am J Physiol. 1996;271(3 Pt 1):E601-5.
248. Giraldo E, Garcia JJ, Hinchado MD, et al. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. Neuroimmunomodulation. 2009;16(4):237-44.
249. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. J Physiol. 1999;515 (Pt 1):287-91.
250. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. FASEB J. 2002;16(11):1335-47.
251. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. J Physiol. 2001;536(Pt 2):329-37.
252. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(5):861-8.
253. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, et al. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. JAMA. 1999;281(18):1722-7.
254. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA. 2003;289(14):1799-804.

255. Tantiwong P, Shanmugasundaram K, Monroy A, et al. NF-kappaB activity in muscle from obese and type 2 diabetic subjects under basal and exercise-stimulated conditions. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;299(5):E794-801.

256. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Brechtel L, et al. Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. Eur J Appl Physiol. 2005;95(5-6):569-71.

257. Troadec MB, Laine F, Daniel V, et al. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. Eur J Appl Physiol. 2009;106(3):435-43.

258. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem. 2008;283(9):5866-75.

259. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of exercise on tibial and lumbar vertebral bone mass in mature osteopenic rats: bone histomorphometry study. J Orthop Sci. 1998;3(5):257-63.

260. Iwamoto J, Yeh JK, Aloia JF. Differential effect of treadmill exercise on three cancellous bone sites in the young growing rat. Bone. 1999;24(3):163-9.

261. Nagle KB, Brooks MA. A Systematic Review of Bone Health in Cyclists. Sports Health. 2011;3(3):235-43.