

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA OZON TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.MÜNEVVER ÖZHAN EROL**

**DANIŞMAN**

**DOÇ.DR.HAKAN ALKAN**

**DENİZLİ-2019**

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA OZON TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.MÜNEVVER ÖZHAN EROL**

**DANIŞMAN**

**DOÇ.DR.HAKAN ALKAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19/03/2018 tarih ve 2018TIPF018 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ-2019**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Hakan ALKAN danışmanlığında Dr. Münevver ÖZHAN EROL tarafından yapılan ‘Ankilozan Spondilitli Hastalarda Ozon Tedavisinin Etkinliği’ başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunması sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../....

Prof. Dr

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilimsel kişiliğini örnek aldığım, tezimin oluşturulması, yürütülmesi, değerlendirilmesi, sonuçların yorumlanması ve yazılmasında gece gündüz demeden benden destek ve yardımlarını esirgemeyen, sabırlı, anlayışlı ve hoşgörülü yaklaşımı ile beni cesaretlendiren ve daima özveride bulunan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Hakan Alkan'a, hepimizi bir çatı altında toplayan ve bilimsel yönüyle hepimize örnek olan değerli hocam Sn. Prof. Dr. Füsun Ardıç'a, eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlanmamın yanı sıra hiçbir zaman yüzünde tebessümü eksik etmeyen değerli hocam Sn. Prof. Dr. Oya Topuz'a eğitim ve tez sürecimde desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Necmettin Yıldız'a, her zaman arkamızda hissettiğimiz ve son derece çalışkan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Nuray Akkaya, Sn. Doç. Dr. Gülin Fındıkoğlu ve Sn. Doç. Dr. Ayşe Sarsan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve güzel anılar paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve daima destek olan sevgili aileme, uzun ve yorucu çalışma periyotları süresince sevgisini ve sabrını benden esirgemeyen, bu zorlu süreçte bana en büyük desteği sağlayan canım eşime en derin sevgilerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

İÇİNDEKİLER.....	iv
SEMBOLLER ve KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET .....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	2
2.1.1 Tanımı ve Epidemiyoloji .....	2
2.1.2 Etyopatogenez.....	3
2.1.3 Klinik Bulgular .....	6
2.1.4 Fizik Muayene Bulguları .....	12
2.1.5 Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.6 Radyolojik Bulgular.....	14
2.1.7 Tanı Kriterleri .....	16
2.1.8 Tedavi.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Araştırmanın Tipi.....	24
3.2 Hasta Seçimi .....	24
3.2.1 Akış Şeması .....	25
3.3 Tedavi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi .....	26
3.4 Tedavi Protokolü.....	26
3.5 Değerlendirme Parametreleri .....	26
3.5.1 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	26
3.5.2 Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	27
3.5.3 Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi.....	27
3.5.4 Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi.....	27
3.5.5 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi .....	28
3.5.6 Entezopatinin Değerlendirilmesi.....	28

3.5.7 Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi.....	28
3.6 İstatistiksel Analiz.....	28
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>45</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>46</b>
<b>8-EKLER.....</b>	<b>67</b>

## **SEMBOLLER ve KISALTMALAR**

**AS:** Ankilozan spondilit

**IBH:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü- $\alpha$

**IL:** İnterlökin

**NSAİİ:** Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

**DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

**csDMARD:** Sentetik konvansiyonel DMARD

**b DMARD:** Biyolojik DMARD

**O<sub>3</sub>:** Ozon

**NFkB:** Nükleer faktör-kB

**COX-2:** Siklooksijenaz -2

**SpA:** Spondiloartropati

**ASAS :**Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu

**HLA-B27:** Human lökosit antijeni-B27

**TCR:** T-hücresi reseptörü

**ER:** Endoplazmik retikulum

**CYP2D6:** Sitokrom 2D6

**ERAP1:** Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1

**MHC-1:** Major histokompatibilite kompleksi

**TH:** T-helper

**mRNA:** Mesajcı ribo nükleik asit

**IL-1Ra:** İnterlökin-1 reseptör antagonisti

**RA:** Romatoid artrit

**NADPH :** Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

**ROS:** Reaktif oksijen türleri

**NO:** Nitrik oksit

**TGF-  $\beta$ :** Dönüştürücü büyüme faktörü-  $\beta$

**MMP1:** Matrix metaloproteinaz 1

**aksSpA:** Aksiyel spondiloartropati

**nr-aksSpA:** Non-radyografik aksiyel spondiloartropati

**TME:** Temporomandibular eklem

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**IgA:** İmmünoglobulin A

**CH:** Crohn hastalığı

**CRP:** C-reaktif protein

**ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**USG:** Ultrasonografi

**ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

**VAS:** Vizüel Analog Skala

**BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

**ASQoL:** Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi

**MASES:** Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru

**VKİ:** Vücut kütle indeksi

**BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi



**BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

**SLZ:** Sülfasalazin

**iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

**G6PDH:** Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz

**ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim

**TÖ:** Tedavi öncesi

**TS:** Tedavi sonrası

**EULAR:** European League Against Rheumatism

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### SAYFA NO

Şekil 1 ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri.....	17
Şekil 2 ASDAS Skor Değerlendirmesi.....	27

## TABLolar DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Tablo 1:</b> Sakroileitin New-York Kriterlerine Göre Derecelendirilmesi.....	14
<b>Tablo 2:</b> Sakroiliak Eklemin Tipik MRG Lezyonları .....	15
<b>Tablo 3:</b> Modifiye New York Tanı Kriterleri (1984) .....	16
<b>Tablo 4:</b> ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri (2009) .....	17
<b>Tablo 5:</b> Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 6:</b> Grupların, Tedavi Öncesinde Değerlendirme Parametreleri Açısından Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 7:</b> Ozon Grubunda Tedavi Etkinliğinin Grup İçi Değerlendirilmesi .....	33
<b>Tablo 8:</b> Kontrol Grubunda Tedavi Etkinliğinin Grup İçi Değerlendirilmesi .....	34
<b>Tablo 9:</b> Tedavi Sonrası Değerlendirme Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	35

## ÖZET

### **Ankilozan Spondilitli Hastalarda Ozon Tedavisinin Etkinliği**

Dr. Münevver ÖZHAN EROL

Bu çalışmanın amacı, Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında medikal tedaviye eklenen rektal ozon tedavisinin; ağrı şiddeti, sabah tutukluluğunun süresi, entezopati, spinal mobilite, fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve akut faz reaktanları üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Modifiye New York tanı kriterlerine göre tanısı konan 30 AS'li hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil etme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak seçilen 30 hasta, randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki hastalara kullanmakta olduğu medikal tedavi ile birlikte rektal ozon tedavisi giderek artan dozlarda haftada 5 seans, 4 hafta boyunca toplam 20 seans olacak şekilde uygulandı. Birinci hafta: 25 mg/l, 100 ml; ikinci hafta: 30 mg/l, 150 ml; üçüncü hafta: 35 mg/l, 200 ml; dördüncü hafta: 40 mg/l, 200 ml olacak şekilde rektal ozon tedavisi uygulandı. Grup 2'deki hastalara ise sadece kullanmakta olduğu mevcut medikal tedavisine devam etmeleri önerildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde; sabah ve gece ağrı şiddeti için vizüel analog skala (VAS), sabah tutukluluğu süresi, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), hasta ve doktor global değerlendirmesi, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlendirme parametreleri olarak kullanıldı. Başlangıçta değerlendirme parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ozon grubunun grup içi değerlendirmesinde, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre sabah ve gece VAS skorları, sabah tutukluluğunun süresi, BASDAI, ASDAS(crp), ASDAS(esh), MASES, hasta ve doktor global değerlendirme, ASQoL parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenirken BASMI, BASFI, ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda ise hiç bir değerlendirme parametresinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmedi. Tedavi sonunda; sabah ve gece VAS skorları, sabah tutukluluğunun süresi, BASDAI,

ASDAS(crp), ASDAS(esh), MASES, hasta ve doktor global değerlendirme, ASQoL parametelerinde ozon grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Ozon ve kontrol grupları arasında tedavi sonrası BASMI, BASFI, ESH ve CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. AS'de ozon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma olan çalışmamızın sonuçlarına göre, medikal tedaviye eklenen ozon tedavisi AS hastalarının ağrı şiddetini, entezopati skorlarını ve sabah tutukluluğu sürelerini azaltarak hastalık aktivitelerini azaltmış dolayısıyla da yaşam kalitelerini düzeltmiştir. Bu nedenle ozon tedavisinin AS hastalarının tedavilerinde tamamlayıcı bir tedavi seeneği olabileceğini dşnmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, rektal ozon tedavisi, tamamlayıcı tıp

## ABSTRACT

### **Efficacy of Ozone Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis**

Dr. Münevver ÖZHAN EROL

The aim of this study was to investigate the effects of rectal ozone treatment added to medical treatment on pain severity, duration of morning stiffness, enthesopathy, spinal mobility, functional status, disease activity, quality of life and acute phase reactants in Ankylosing Spondylitis (AS) patients. Thirty patients diagnosed as AS according to Modified New York Criteria were included in the study. Thirty patients selected according to inclusion and exclusion criteria were randomized into two groups. Rectal ozone treatment along with medical treatment was administered to the patients in group 1, in increasing doses for 5 sessions per week, 20 sessions in total for 4 weeks. First week: 25 mg/l, 100 ml; second week: 30 mg/l, 150 ml; third week: 35 mg/l, 200 ml; fourth week: 40 mg/l, 200 ml rectal ozone treatment was applied. The patients in group 2 continued only their current medical treatment. In the assessment of patients before and after treatment, visual analogue scale (VAS) for morning and night pain severity, duration of morning stiffness, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), patient and physician global assessment, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesite Score (MASES), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESH) were used as assesment parameters. There was no statistically significant difference between the groups according to assesment parameters at baseline. In the intra-group assesment of the ozone group, there was a statistically significant improvement in morning and night VAS scores, duration of morning stiffness, BASDAI, ASDAS (crp), ASDAS (esh), MASES, patient and physician global assessment, ASQoL parameters after the treatment when compared to the pre-treatment, but there was no statistically significant difference in BASMI, BASFI, ESH and CRP values. In the control group, no statistically significant improvement was observed in any of the assesment parameters after treatment when compared to pre-treatment. At the end of the treatment morning and night VAS scores, duration of morning stiffness,

BASDAI, ASDAS(crp), ASDAS(esh), MASES, patient and physician global assesment, ASQoL parameters were statistically significantly improved in ozone group when compared control group. There was no statistically significant difference between the ozone and control groups in terms of BASMI, BASFI, ESR and CRP after treatment. According to the results of our study, which was the first study evaluating the efficacy of ozone treatment in AS, ozone treatment added to medical treatment reduced pain severity, enthesopathy scores and duration of morning stiffness of AS patients, thereby reducing disease activities and thus improving quality of life. Therefore, we think that ozone treatment may be a complementary treatment option in the treatment of AS patients.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, rectal ozone treatment, complementary treatment

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilecek karakteristik inflamatuvar bel ağrısına neden olan yaygın bir inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Klinik özellikleri arasında inflamatuvar bel ağrısı, ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde asimetrik periferik oligoartrit, entezit, anterior üveit ve spesifik organ tutulumu sayılabilir (1). AS bağlamında klinik olarak IBH %15'ten daha az gözlenmesine rağmen, klinik olarak sessiz makroskopik ve mikroskopik bağırsak iltihabının AS hastalarının yaklaşık %60'ında meydana geldiği saptanmıştır (2-4). AS patogenezinde tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1(IL-1) de inflamatuvar kaskatta önemli rol oynar (5). Periferik dokularda IL-1 up regülasyonu saptanmış ve IL-1 polimorfizimleri AS ile ilişkili bulunmuştur (6-9). AS'nin tedavisinde en uygun yaklaşım farmakolojik ve non-farmakolojik tedavinin kombinasyonudur. Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), sülfasalazin ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (biyolojik DMARD) grubundan anti-TNF ajanlar yer almaktadır.

Ozon ( $O_3$ ) ise anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve antiseptik özellikler gösteren sert kokusu olan renksiz üç oksijen atomundan oluşan güçlü okside edici bir gazdır (10,11).  $O_3$ 'ün etki mekanizmalarından biri, nükleer faktör-kB (NFkB) yolunu aktive eden ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarını azaltmaktır. Böylece NFkB yolu ile salınan IL-1 $\beta$ , interlökin-6 (IL-6), TNF- $\alpha$  ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımı da azaltılmış olur (12, 13). Literatürde romatolojik hastalıklarda ozon tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça az sayıdadır. Varolan çalışmalar ozon tedavisinin kolit ve romatoid artrit (RA) üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında, patogenezinde TNF- $\alpha$  ve IL-1'in rol oynadığı ve yüksek oranda sessiz bağırsak inflamasyonun da eşlik ettiği AS hastalarının tedavisinde de etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, medikal tedaviye eklenen ozon tedavisinin AS hastalarında inflamasyon, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, spinal mobilite ve entezopati üzerine olan etkinliğini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT

#### 2.1.1 Tanımı ve Epidemiyoloji

AS, karakteristik olarak sakroiliak eklemleri ve aksiyal iskeleti tutan kronik, multisistemik spondiloartropati grubundan inflamatuvar bir hastalıktır (14). İnflamatuvar bel ağrısı AS'nin sıklıkla ilk ortaya çıkan ve en karakteristik semptomudur (15). Hastalığın klinik bulgularını ise periferik artrit, entezit ve ekstra-artiküler organ tutulumu oluşturmaktadır (16-18). Ekstra-artiküler bulgular arasında akut anterior üveit, gastrointestinal, renal, kardiyak ve pulmoner tutulum görülebilmektedir (19).

Spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların diğer üyelerini ise psöriyartik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit ve undiferansiye SpA oluşturmaktadır (14). 2009'da Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) SpA'yı aksiyel SpA (aksSpA) ve periferik SpA olarak iki grupta değerlendirmiştir (20, 21).

AS ise, aksSpA'nın en yaygın ve prototip olanıdır (22). AS'nin çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak prevalansı değişkenlik göstermektedir. Genel olarak, beyazlarda beyaz olmayanlardan daha yaygındır. Dünya geneli popülasyonda %0,1-1 oranında görülmektedir (23, 24). Prevalansı, belirli bir popülasyonda Human Lökosit Antijeni-B27 (HLA-B27) geninin prevalansına bağlı olarak değişir, ekvatoran uzaklaştıkça artar. AS prevalansı, genel popülasyonda HLA-B27 prevalansı ile paraleldir (25). HLA-B27'si pozitif olan bireylerin yaklaşık %1-2'sinde AS geliştiği tespit edilmiştir. Bu oran, ayrıca birinci derece akrabalarında HLA-B27 pozitif AS hastası olması durumunda %15-20'ye çıkmaktadır (22, 26).

AS'nin başlangıç yaşı ortalama 20-40 yaş arasındadır. Hastaların yaklaşık %10-20'si 16 yaşından önce semptomların başladığını belirtmektedir ki bu gibi hastalar juvenil AS olarak adlandırılır. 50 yaşından büyüklerde AS'nin başlaması olağan değildir, ancak hafif veya asemptomatik hastalıkların teşhisinin gecikmesi nedeniyle daha ileri yaşlarda saptanabilmektedir (1). Genellikle, inflamatuvar romatizmal semptomların başlamasından sonra birkaç yılı bulan, tanıda önemli bir gecikme vardır. AS'li Türk hastalarda yapılan bir çalışmada semptomların başlangıç yaşı 23 olup, HLA-B27 pozitif hastalarda 5,3 yıl, HLA-B27 negatif hastalarda ise 9,2 yıl tanıda gecikme tespit edilmiştir (27). Radyografik inceleme çalışmalarına göre, kadınlarda ve erkeklerde AS

sıklığı yaklaşık olarak eşittir. Ancak, erkeklerin omurga ve kalçalarında radyografik değişiklikler kadınlardan daha fazladır. Klinik olarak ise erkeklerde kadınlara göre üç kat daha fazla görülmektedir (1, 22).

### **2.1.2 Etyopatogenez**

AS'nin etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (26). HLA-B27 ile güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığın öneminin doğrudan kanıtıdır (28, 29). Hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir (30). HLA-B27 için homozigot olanlar, AS açısından heterozigot olanlara göre daha büyük bir risk altındadır (31). HLA-B27'nin çeşitli genotipik alt tiplerinden HLA-B\*2705, spondiloartropatilerle en güçlü ilişkiye sahiptir. Ayrıca HLA-B\*2702, \*2703, \*2704 ve \*2707 alt tipleri de AS ile ilişkilidir (25).

HLA-B27'nin AS patogenezindeki rolünü açıklayan birkaç teori ileri sürülmüştür. En belirgin 3 teori "artritogenik peptid hipotezi", "ağır zincir homodimer hipotezi" ve "HLA-B27 yanlış katlanma hipotezi" dir (32, 33).

Artritogenik peptid hipotezi, antijenik peptidleri sitotoksik T hücrelerine sunan HLA-B27'nin doğal immünolojik fonksiyonuna dayanır. HLA-B27 tarafından sunulabilecek self-peptidlere çok benzeyen bazı mikrobiyal peptidlerin olduğunu varsaymaktadır. Moleküler taklit nedeniyle, HLA-B27/beta-2 mikroglobulin komplekslerine bağlı patojen veya self-peptitler, T-hücresi reseptörü (TCR) yoluyla otoreaktif sitotoksik (CD8+) T hücreleri tarafından tanınır. Sonuçta ortaya çıkan sitolitik cevap, artrit ve spondilit gibi doku hasarına ve yaygın inflamasyona yol açar. Ancak HLA-B27'nin peptit bağlama motifi yoğun olarak çalışılmış olmasına rağmen, henüz hiçbir artritogenik peptit bulunamamıştır (33).

Ağır zincir homodimer hipotezi HLA-B27 ağır zincirlerinin beta-2-mikroglobülin olmadan homodimerler oluşturabildiği ve lökosit reseptörlerini bağlayabildiği varsayımına dayanmaktadır (34). Ayrıca, peptide bağlı HLA-B27 homodimer komplekslerinin, KIR3DL2 CD4+ T hücrelerinin sağkalımını, çoğalmasını ve bu hücreler tarafından interlökin-17 (IL-17) üretimini arttırdığı gösterilmiştir (35). IL-17 üreten CD4+ T hücrelerinin, uzun süredir devam eden hastalığı olan hastalarda CD4+ T hücrelerinin önemli bir yüzdesini oluşturduğu bildirilmiştir, ancak yeni başlangıçlı aksSpA'da tespit edilmesi zordur (36).

Yanlış katlanma hipotezi ise, HLA-B27'nin protein yanlış katlanmasından dolayı hücre yüzeyine ulaşmadan hastalığa katkıda bulunduğunu savunur. Düzgün şekilde birleşmiş HLA-B27 dörtdü bir yapıya sahiptir ve 3 farklı bileşen içerir: bir HLA-B27 ağır zincir, beta-2-mikroglobulin ve bir peptid. Bu kompleks hücrenin endoplazmik retikulumunda (ER) yer alır. HLA-B27'nin katlanma işlemi, diğer HLA allellerinden daha yavaş olduğundan dolayı, yanlış katlanmış HLA-B27 proteinlerinin ER'de biriktiği düşünülmektedir. Bu yanlış katlanma işlemi, IL-23/IL-17 yolunu aktive edebilen, otofajiye veya ER'nin katlanmamış protein yanıtı olarak adlandırılan başka bir prosese yol açan hücresel stresi indükler. Ancak yanlış katlanma hipotezinin insan hastalıklarında kanıtı henüz çelişkilidir (37).

Ayrıca HLA-B27'nin antijen bağlayan bölgesindeki ve Klebsiella Pnömonia'nın nitrojenaz enzimindeki ortak aminoasit dizisinin moleküler taklitçilikle, genetik olarak duyarlı konakçılarda gastrointestinal kanaldaki bakteriler de dahil olmak üzere çevresel faktörler aracılığıyla spondiloartropatilerin uyarılmasında olası bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir (39). AS'nin gelişiminde suçlanan çok sayıda gen tespit edilmiştir. IL-1 sitokin geni, sitokrom 2D6 (CYP2D6) enzim geni, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) geni bunlardan bazıları olup ERAP1 geni IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  sitokin reseptörlerini hücre yüzeyinden ayıran endoplazmik retikulum aminopeptidazı kodlamakta ve major histokompatibilite kompleksi (MHC-1) ile antijen sunumunda önemli rol almaktadır (40, 41). IL-23 reseptörünü kodlayan IL-23R de AS ile ilişkili olup IL-23, T-helper 17 (TH17) CD4+ T hücrelerinin hayatta kalmasını destekler.

TH17 hücreleri, çeşitli proinflamatuvar sitokinler (örneğin, IL-17, IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) üreterek ve inflamatuvar hücreleri (örn., nötrofiller) uyararak inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda önemli bir rol oynar. Böylece, AS ve diğer spondiloartropatilerin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (42).

Sitokinler, AS'de sakroileitin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  mesajcı ribonükleik asiti (mRNA), inflame sakroiliak eklem biyopsilerinde tespit edilmiştir (43). Diğer proinflamatuvar sitokinler de, IL-1 dahil olmak üzere sakroileitte görülebilir, ancak eklem biyopsilerinden tespit edildiklerine dair doğrudan bir veri yoktur. Bununla birlikte, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  akut-faz yanıtını düzenler ve hayvan modellerinde eklem yıkımında rol oynadıkları gösterilmiştir (44).

IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-1'in bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe ederek IL-1 reseptöründen sinyalleşmeyi önler (45). Ayrıca hayvan modellerinde kemik hasarını (44) ve RA'da eklem erozyonunu önlediği gösterilmiştir (46).

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin AS'de patolojik rol oynadığı gösterilmiştir (47). İnflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat-oksidaz (NADPH oksidaz), nitrikoksit sentaz, serbest radikalleri üreten miyeloperoksidaz gibi çeşitli enzimleri indükler. IL-6'nın sistemik inflamasyonu indükleyebileceği ve AS'li hastalarda akut faz reaktanlarının üretiminden sorumlu ana sitokin olduğu söylenir. TNF- $\alpha$  ise, fagositlerden reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyaran inflamatuvar ve primer bir ajandır (48). Artan ROS atağı, AS'li hastaların kanında sitokinlerin varlığı ve artan nötrofil aktivasyonu ile açıklanabilir. Çeşitli çalışmalar, AS de dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastaların hem kan dolaşımında hem de sinoviyal sıvısında aktive polimorfonükleer lökositlerden nitrik oksit (NO) ve süperoksit anyonu gibi uygunsuz ROS'un salındığını göstermiştir (49, 50). NO genellikle patolojik süreçte inflamasyon ile ilgili doku hasarına katkıda bulunarak önemli bir rol oynar ve seviyeleri SpA'lı hastalarda sistemik hastalık aktivitesiyle koreledir (50).

AS'deki inflamatuvar hasarda oksidatif stresin kesin rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak bazı çalışmalar inflamatuvar cevap sırasında aktive edilmiş nötrofiller tarafından üretilen ROS'un gastrit, kolit, RA ve AS gibi iltihaplı hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (47, 51-53).

AS'de en yaygın inflamasyon bölgeleri arasında sakroiliak eklemler, entezisler, intervertebral disklere komşu vertebra gövdeleri, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal sistem ve göz yer alır. Bu lezyonların birçoğu erişilebilir değildir, bu nedenle histopatoloji ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Erken sakroileitte, miksoid görünen kemik iliği ve sonrasında pannus ve granülasyon dokusu oluşumu ile birlikte sinovit vardır (54). Ayrıca T-hücrelerine (CD4>CD8) ve CD68+ makrofajlarına proliferatif fibroblastlar ve neovaskülarizasyon (43, 55) eşlik eder ve TNF- $\alpha$  ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) mRNA'sının aşırı ekspresyonu vardır (43). Tahrip olmuş kemik sonunda yer değiştirir ve endokondral ossifikasyon kemik ankilozu ile sonuçlanır (43).

Entezit patolojisinde inflamasyon, kemik erozyonu ve sindesmofit (spur) oluşumu gibi çeşitli süreçler izlenir (38). Entezitler sadece aksiyel iskelet ile sınırlı değildir. Periferik iskelette de görülebilirler. Periferik iskelette ise en sık aşıl tendonu lokalizasyonunda izlenirler (56, 57).

SpA'nın karakteristik özelliği olan entezit, altta yatan kemik iliğinin infiltrasyonu ve ödemi ile birlikte hiperosteoklastik, inflamatuvar, eroziv lezyonları içerir (58). Hastalığın lezyonlarında CD8+ ve CD4+ T-hücrelerini içeren bol lenfositler bulunurken, erken entezitte ise (1 ay-1 yıl) CD68+ makrofajların baskınlığı ortaya çıkmaktadır (59).

Kemik erozyonu ve sindesmofit oluşumunun patogenezini anlayabilmek için araştırmacıların, entezit patolojisine odaklanmaları gerekir. Klinik hastalıklarda, en çok etkilenen entezitler, vertebra entezitleridir. Uzun süredir AS olan hastaların cerrahi örneklerinin kemik yıkıcı faktörler açısından incelenmesinde kemiklerin yüzeyine ve intervertebral disklerin yüzeyine yapışan mononükleer ve multinükleer hücrelerde kollajenolitik proteinaz olan katepsin K'nın yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu hücreler muhtemelen osteoklastlardır. Farklı hücrelerde de olsa, tanımlanmış bir diğer kemik yıkıcı faktör, kollajen bozucu matriks metaloproteinaz 1'dir (MMP1). Bu nedenle, katepsin K ve MMP1 muhtemelen kemik yıkıcı faktörlerden en önemli ikisidir (60).

### **2.1.3 Klinik Bulgular**

AS'nin klinik bulguları, kas-iskelet sistemi ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak değerlendirilebilir.

#### ***2.1.3.1 Kas-İskelet Sistemi Bulguları***

AS'nin ilk belirtileri genellikle geç ergenlikte veya erken yetişkinlikte görülür. İlk belirti tipik olarak sinsi başlangıçlı, gluteal ve sakroiliak alanlara lokalize künt bir ağrıdır. Genellikle de hastalar başvurduğunda en az 3 aydır semptomlar mevcuttur. Ağrı genellikle kalçalarda ve/veya bel bölgelerinde derin olarak hissedilir ve birkaç saat süren sabah tutukluluğu ile birlikte görülür. Ağrı birkaç ay içinde kalıcı ve iki taraflı hale gelir ve genellikle geceleri daha kötüleşir. Hastaların çoğunda hafif bir kronik hastalık ya da remisyon dönemleriyle birlikte aralıklı alevlenmeler vardır. Omurga hastalığı nadiren kalıcı olarak aktiftir (61, 62).

İnflamatuvar bel ağrısı en sık görülen semptomdur ve hastaların yaklaşık %75'inde de ilk semptomdur (63).

ASAS grubu ekspertleri tarafından 2009 yılında inflamatuvar bel ağrısı için en az 4' ünü karşılamak üzere 5 kriter önerilmiştir (64).

- 1-) sinsi başlangıç
- 2-) başlangıç yaşı < 40
- 3-) egzersizle düzelme
- 4-) istirahat ile düzelme olmaması ve
- 5-) gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

İnflamatuvar bel ağrısını tanımlamak için diğer kriterler, sabah tutukluluğunu da içeren Calin ve Berlin kriterleridir (63, 65).

Ligament, tendon ve bağların kemiğe tutunduğu noktadaki inflamasyon ile karakterize olan entezit, AS hastalarında diğer yaygın görülen bulgulardan biridir. Alt ekstremitte entezitleri, üst ekstremitelere göre daha sık görülür ve topuk enteziti en sık görülenidir (66).

Entezis bölgelerinin inflamasyonu sadece aşil tendonu ve plantar fasya gibi klasik bölgelerde değil, omurga dahil birçok yerde gerçekleşir (1). Aşil enteziti dışında plantar fasyanın kalkaneusa tutunma noktasında, omuzlarda, kostokondral, manubriosternal ve sternoklaviküler eklemlerde ve superior iliak krest boyunca da görülebilir. Entezopatik lezyonlar özellikle sabahları oldukça ağrılı olma eğilimindedir (örneğin, yataktan kalkarken plantar fasya ağrısı).

Sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizinde, entezit öyküsünün havuzlanmış prevalansı non-radyografik aksiyel SpA (nr-aksSpA)'da %35,4, AS'de %28,8 saptanmıştır (67). AS'li 147 hastanın katıldığı bir çalışmada ise topuk enteziti %22,4 olarak saptanmıştır (68).

Diğer bulgularından biri olan periferik artrit de aksSpA hastalarında sık görülür (67). AS'li 147 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık etkilenen eklemler ayak bilekleri (%39,5), kalçalar (%36,1), dizler (%29,3), omuzlar (%19) ve sternoklaviküler eklemler (%14,3) olarak saptanmıştır (68). Ayrıca temporomandibular eklem (TME)

ağrısı da bildirilmektedir. Ancak TME tutulumu pratikte çok nadir görülse de bir raporda, bildirilenden daha yaygın olabileceği öne sürülmektedir (69).

Periferik artrit genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir ve çoğunlukla alt ekstremitayı etkilemektedir (70). Kalça ve omuz eklemleri bu hastalığı olan hastaların yaklaşık %20'sinde tutulmaktadır. Kalça tutulumunun kötü prognostik bir işaret olarak kabul edilmesine (71) rağmen hastalığın şiddetini tanımlanması konusunda bir fikir birliği yoktur.

Kalça eklemi ağrısı ile sonuçlanan kalça tutulumu AS hastalarının %25 ila 35'inde bulunur ve yüksek derecede dizabilite ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tipik semptom kasık ağrısıdır, ancak kalça ekleminin diğer bozukluklarında olduğu gibi, ağrı medial uyluğa ve hatta dize yayılabilir. Kalçaların fleksiyon deformiteleri gelişebilir. Erken başlangıçlı, aksiyal ve entezal hastalığı olan hastalarda kalça tutulumu daha şiddetli olabilir ve bu hastalarda sonunda kalça protezi ameliyatı gerektirme olasılığı daha yüksektir (72).

Daktilit (sosis parmak) ayak veya el parmaklarında yaygın şişlikle karakterizedir. AS'li hastaların yaklaşık %6'sında ve nr-aksSpA'lı hastalarda da benzer bir oranda daktilit öyküsü vardır (73, 74).

Vertebraların yapısal anormallikleri, AS'de nr-aksSpA ile karşılaştırıldığında çok daha şiddetlidir (75). AS'de ilerleyici spinal füzyon süreci, spinal mobilitenin ve ayrıca göğüs ekspansiyonunun aşırı derecede bozulmasına neden olabilir. 1948-1980 tarihleri arasında 51 hastanın takip-izlem çalışmasında, son gözlem yılında sırasıyla %15 ve %18 oranında orta ve şiddetli omurga deformitesi saptanmış, spinal mobilitenin ciddi kısıtlanması ise %41 olarak tespit edilmiş (76).

Postural anormallikler, özellikle hiperkifoz, bazı AS hastalarında, hastalığın ilk 10 yılı gibi erken dönemde görülebilir. Hiperkifoza torasik omurların dejenerasyonu neden olur (77). İlerlemiş hastalığı olan bir AS hastasının tipik duruşu, boynun fleksiyon deformitesi, torasik hiperkifoz, lomber lordozun kaybı ve kalçaların fleksiyon deformitelerinin kombinasyonundan kaynaklanır (78).

### **2.1.3.2 Kas-İskelet Sistemi Dışı Bulgular**

#### **2.1.3.2.1 Yorgunluk**

Yorgunluk AS hastalarının yaklaşık %65'inde meydana gelen başka bir yaygın şikayettir. Hastaların çoğu yorgunluklarının orta şiddette olduğunu bildirmiştir. Artan yorgunluk seviyeleri artan ağrı, tutukluluk ve azalan fonksiyonel kapasite ile ilişkilidir (62, 79).

#### **2.1.3.2.2 Akut Anterior Üveit**

Hastaların %20-30'unda meydana gelen en yaygın ekstra-artiküler bulgudur (80, 81). Üveit tipik olarak akut tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı şeklinde ortaya çıkar (82). AS'li hastaların yaklaşık %1'inde hastalığın başlangıç bulgusu olabilir (83). HLA-B27 pozitif olan hastalarda daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (84).

#### **2.1.3.2.3 Akciğer Tutulumu**

AS'li hastalarda restriktif akciğer hastalığı, büyük ölçüde azalmış göğüs duvarı ve spinal mobilite ile ilişkilidir. AS'li hastalar ve kontrol grubu arasında solunum fonksiyon testlerinin (SFT) karşılaştırıldığı bir çalışmada AS'li hastaların %18'inde restriktif patern izlenirken kontrol grubundan ise hiçbir hastada restriktif patern saptanmamıştır (85). AS'de vital kapasite azalmış ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır.

AS hastalarının küçük bir yüzdesi tahminen %1,3-1,5'i düz radyografi ile saptanan apikal pulmoner fibrozis gibi diğer pulmoner değişikliklere sahiptir (86-89). Apikal fibroz genellikle asemptomatiktir ve uzun bir hastalık süresi ile ilişkilidir. Bazen bu lezyonlar kavite yapı ve bakteri veya mantarlar (örn., Aspergillus) ile kolonize olarak öksürük, nefes darlığı ve hemoptiziye neden olabilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (BT) tespit edilen anormallikler düz radyografi ile ilgili bulgulardan çok daha yaygındır. Bunlar mozaik patern, subplevral nodüller ve parankimal bantlardır ve hastalığın erken dönemlerinde bile bulunabilir (88, 89).



#### **2.1.3.2.4 Renal Tutulum**

AksSpA'da böbrek hastalığı çok nadir görülür, ancak spesifik olmayan glomerulopati, immünoglobulin A (IgA) nefropati ve böbrek amiloidozu AS'de görülebilir (90-92).

AS tanısı almış 681 hastanın olduğu bir kohort çalışmasında, proteinüri ve/veya hematüri de dahil olmak üzere %8'inde idrar tahlili konusunda anormal bulgular görülmüş. Günde 1000 mg'ı aşan proteinüri hastalarına renal biyopsi yapılmış ve biyopsiler sonucunda üç hastada spesifik olmayan glomerulopati, iki hastada IgA nefropatisi ve bir hastada amiloidoz saptanmıştır (90). Renal amiloidoz nadirdir (90, 93, 94).

#### **2.1.3.2.5 Nörolojik Tutulum**

AS'de nörolojik semptomlar, ankilozan omurga kırığı nedeniyle veya atlantoaksiyal subluksasyondan kaynaklanan kord veya spinal sinir kompresyonunu içeren çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Gecikmiş kırık tanısı nadir değildir, çünkü çoğu yaralanma sadece küçük düşük enerjili travmalardan kaynaklanır ve sürekli nörolojik defisitler sık görülür (95). Ek olarak spinal kırıklarla ilgisi olmayan, subklinik nöropati, miyelopati ve miyopati nadiren semptomatik olmakla birlikte görülebilir (96) .

#### **2.1.3.2.6 Kardiyak Tutulum**

AS hastalarında kardiyak tutulum %2-10 oranında bildirilmiştir (97-99). Kardiyak tutulum aort yetersizliği, çıkan aortta aortit, atriyoventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir. En sık gözlenen komplikasyonlar iletim kusurları ve aort yetersizliğidir. AS'de mitral yetmezlik nadirdir, ancak kalp yetmezliğine neden olabilir (100-103).

Uzun süreli AS'li ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda kardiyovasküler sistem tutulumu daha sık görülür (104). Ayrıca bu açıdan HLA-B27 en önemli genetik risk faktörüdür (105).

#### **2.1.3.2.7 Osteoporoz**

Osteoporoz ve osteopeni AS'li hastalarda yaygın olarak görülmektedir. İlerlemiş hastalığı olan AS hastalarında kemik mineral yoğunluğu ölçümü için dual-enerji X-ışını absorpsiyometre kullanımı kısıtlılıklara sahiptir. Sindesmotiler nedeniyle yanlış

yükseklikler saptanabildiği için kantitatif BT ölçümü ile daha doğru sonuçlar alınabilmektedir (105).

Fiziksel aktivitenin ve mobilitenin azalması, inflamatuvar sitokinler, barsak tutulumunda görülebilen vitamin D ve kalsiyum eksikliği AS'de görülen osteoporoz ve osteopeninin nedenleri arasında sayılabilir (106).

#### **2.1.3.2.8 Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

IBH, AS'de nadir görülmemekle birlikte prevalansı %6 ile %14 arasında değişmektedir (67, 107-109). AS bağlamında klinik olarak IBH %15'ten daha az gözlenmesine rağmen, klinik olarak sessiz makroskopik ve mikroskopik bağırsak iltihabının AS hastalarının yaklaşık %60'ında meydana geldiği saptanmıştır (2-4). Ve bu hastaların ise %5-%20'sinin 5 yıl içerisinde Crohn hastalığı (CH) geliştireceği ileri sürülmektedir (110, 111).

AksSpA'da mikroskopik bağırsak iltihabı, daha genç yaş, erkek cinsiyet, ilerleyici hastalık, erken hastalık başlangıcı, radyolojik sakroileit, Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ile değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi ve Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) ile ölçülen omurga hareketliliğinde kısıtlılık ile ilişkili bulunmuştur (4, 109). Diğer eklem dışı özelliklerle veya HLA-B27 durumu ile bir ilişkisi bulunamamıştır (4).

CH hastalarının bağırsak örneklerinde TNF- $\alpha$ 'nın ve mRNA'sının ekspresyon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (112).

Bir başka deneysel çalışma, TNF- $\alpha$ 'nın inhibe edilmesinin bir fare modelinde dekstran sülfat sodyum kaynaklı koliti iyileştirilebildiğini ortaya koymuştur (113). Bu nedenle, TNF- $\alpha$ 'nın IBH gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (114).

TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması, kortikosteroidlerin IBH'yi kontrol altına alma mekanizmalarından en önemli olanıdır (115).

IL-23/IL-17 aksının SpA ve IBH patogenezindeki rolü, birçok temel ve klinik araştırma tarafından desteklenmektedir (116).

#### 2.1.4 Fizik Muayene Bulguları

Hastalardan ayrıntılı anamnez alınması ve özellikle kas-iskelet sisteminin ayrıntılı bir fizik muayenesinin yapılması mutlaka gereklidir. Hastalığın erken evrelerinde klinik bulgular bazen minimal olup, saptanması zor olabilmektedir. Sakroiliak eklemlerin ve omurganın, periferik eklemlerin, göğüs ekspansiyonunun ve entezit bulgularının araştırılması, AS'nin erken teşhisinde kritik öneme sahiptir.

Sakroiliak eklemleri değerlendirmek için birçok muayene testi olsa da en çok kullanılanlar arasında sakroiliak kompresyon, Faber, Mennel ve Gaenslen testi sayılabilir. Sakroiliak kompresyon testi, üç farklı pozisyonda uygulanabilir. Hasta prone pozisyonunda yatar iken sakrum üzerine, supin pozisyonda iken spina iliaka anterior superior üzerine, yan yatar pozisyonda iken ise pelvis üzerine basınç uygulanarak yapılır. Faber testinde ise supin pozisyonda yatan hastanın bir kalçası fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyona getirilip ekstansiyona zorlandığında karşı sakroiliak eklemden ağrı meydana gelmesi anlamlı kabul edilir. Mennel testinde, hasta yan yatar pozisyonda iken altta kalan kalça ve dizini fleksiyona getirerek karnına doğru çeker, üstte kalan kalça ekstansiyona getirildiğinde sakroiliak eklemden ağrı hissetmesi beklenir. Gaenslen testinde ise hasta supin pozisyonda bir kalça ve diz fleksiyona zorlanırken, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkıtılarak ekstansiyona zorlandığında test edilen taraftaki sakroiliak eklem bölgesinde ağrı hisseder (117).

Lomber omurga muayenesinde inspeksiyon ile normal lordozda kayıp izlenebilir. Spinal mobilitiyi değerlendirmede, en sık Modifiye Schober testi kullanılmaktadır (14). Lomber omurga mobilitesinin değerlendirilmesinde, el-parmak yer mesafesi, lomber lateral fleksiyon ölçümü ve schober testi de kullanılmaktadır (118). Modifiye schober testinde, hasta ayakta dururken lumbosakral bileşkeden çizilen hayali çizginin 10 cm üstü ve 5 cm altı işaretlenir. Hastadan dizlerini kırmadan eğilebildiği kadar öne doğru eğilmesi, gövde fleksiyonu yapması istenir. Bu noktalar arasındaki mesafe ölçülür ve 5 cm'den az artış olması spinal mobilitede azalma olduğunu gösterir (119). Lomber lateral fleksiyonun değerlendirilmesinde, hasta sırt ve topuklarını duvara yaslar pozisyonda orta parmak-yer mesafesi ölçülür. Sonrasında dizlerde fleksiyona ve gövdenin öne doğru eğilmesine izin vermeden yanlara eğilmesi istenir. Tekrar orta parmak ve yer arasındaki mesafe ölçülür, aradaki fark kaydedilir. Sağ ve sol taraf için aynı test

yapılarak ortalaması alınır (117). Servikal omurganın muayenesinde, servikal fleksiyon-ekstansiyon-lateral fleksiyon ve rotasyon hareketlerinde kısıtlılık olup olmadığı değerlendirilir, oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi ölçülür. Topuklar ve sırt duvara yaslanmış, çene normal pozisyonda iken oksiput-duvar arasındaki ve tragus-duvar arasındaki mesafe ölçülür. Tragus–duvar mesafesi için sağ ve sol tarafın ortalaması alınır.

Periferik eklemlerin muayenesinde, eklemlerde hareket kısıtlılığı, şişlik, hassasiyet, ısı artışı olup olmadığı değerlendirilir. Kalça hareketlerini değerlendirmek için intermalleolar mesafe ölçülür. Hasta sırtüstü pozisyonda dizler düz, bacaklar olabildiğince birbirinden ayrıklı şekilde yatarken medial malleoller arasındaki mesafe ölçülür.

Hastalarda kostovertebral eklemlerin tutulumu nedeniyle göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık görülebilmektedir. Göğüs ekspansiyonu eller başın üzerinde olacak şekilde maksimal inspirasyon ve ekspirasyon sırasında ön 4. interkostal seviyeden ölçülür ve aradaki fark hesaplanır. Fark yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilense de 5 cm'nin altında olması anlamlı kabul edilmektedir (104).

Entezit açısından değerlendirmede, aşı tendonunda, plantar fasyada, kostokondral ve manibriosternal bileşkede, krista iliakada, spinöz süreçlerde palpasyonla hassasiyet olabilir (120).

### **2.1.5 Laboratuvar Bulguları**

Her ne kadar laboratuvar testi AS için tanısal olmasa da 2009 ASAS aksSpA sınıflama kriterleri arasında yer alan HLA-B27 geni orta Avrupa ve Kuzey Amerika'da AS'li beyaz hastaların yaklaşık % 90-95'inde bulunur (23).

Aktif hastalığı olan hastaların sadece %50-70'i artmış bir C-reaktif protein (CRP) seviyesine ve artmış bir eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) sahiptir (121-123). Bununla birlikte, bu akut faz reaktanlarının seviyelerinin ölçülmesinin hastalık aktivitesini belirlemede kısıtlı bir değeri olduğu düşünülmektedir (122, 124, 125). Çalışmalar, hastalık aktivitesinin klinik belirtileri (ağrı, tutukluluk ve uyku bozukluğu) ile CRP ve ESH arasında yetersiz korelasyon olduğunu göstermiştir (122, 125).

Hafif normokromik normositik anemi tespit edilebilir. Şiddetli hastalıkta artmış bir alkalen fosfataz seviyesi mevcut olabilir. Normalin üzerinde serum IgA seviyeleri yaygındır.

Etkilenen ekstremitelerin sinovyal sıvısı, diğer inflamatuvar eklem hastalıklarından farklı değildir.

Göğüs duvarı hareketini kısıtlayan hastalarda hava akımı ölçümleri ve ventilasyon fonksiyonu normal kalır ancak vital kapasite azalır ve fonksiyonel rezidüel kapasite artar (61).

### 2.1.6 Radyolojik Bulgular

AS tanısında görüntüleme yöntemleri çok önemli bir yere sahiptir. En çok kullanılan görüntüleme yöntemleri direkt konvansiyonel radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmakla birlikte bunlar dışında ultrasonografi (USG), BT, sintigrafi de kullanılabilir.

Sakroileit AS'de genellikle ilk radyolojik bulgudur ve karakteristik olarak genellikle bilateral ve simetrik (126, 127). Sakroiliak eklemlerde göze çarpan en erken radyografik değişiklikler, subkondral kemiğin kortikal kenarlarının erozyonu ve sklerozudur. Erozyon ilerledikçe, eklem alanı daha geniş görünür ve daha sonra fibröz ve kemik ankilozu eklemi oblitere eder (61). Direkt radyografilerde sakroileit durumu New York kriterlerine göre derecelendirilmektedir. Modifiye New York kriterlerine göre radyografik olarak sakroileit tanısı için; bilateral evre 2 veya üzeri, ya da tek taraflı evre 3-4 sakroileit olması gerekmektedir (14).

**Tablo 1:** Sakroileitin New-York Kriterlerine Göre Derecelendirilmesi

<b>Evre 0</b>	Normal
<b>Evre 1</b>	Şüpheli değişiklikler
<b>Evre 2</b>	Minimal sakroileit, eklem aralığında değişiklik olmadan, küçük erozyon ve skleroz alanları
<b>Evre 3</b>	Biri veya daha fazlası olan orta veya ileri sakroileit: erozyonlar, sklerozun kanıtı, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz.
<b>Evre 4</b>	Total ankiloz

AS'nin omurgadaki erken radyografik bulguları en çok diskovertebral eklemlerin kenarlarındaki entezitten kaynaklanmaktadır (126). Fokal skleroz (“shiny corner-parlak köşe”) ve erozyon (“Romanus lezyonu”), annulus fibrozusun vertebra endplatenin ön köşesine tutunma yerinde gelişir ve erken AS'nin karakteristik özelliklerindedir (128). Vertebraların anterior süperior ve anterior inferior kenarlarındaki erozyonlar ya da normal konkavitenin yeni kemik oluşumu ile dolması nedeniyle vertebraların ön sınırları düzleşir veya kare vertebra şeklinde görünebilir. AS'de omurga tutulumundaki karakteristik özelliklerden biri de kemik çıkıntılarının gelişimidir ve bu çıkıntılara sindesmofit denilir. Bunlar, intervertebral diskin annulus fibrozusunun dış liflerinde ossifikasyon nedeniyle gelişen ince dikey yönelimli kemik çıkıntıları olarak başlar. Radyografik olarak vertebra köşesinden başlayarak omurganın ön ve yan yönlerinde görülür. Sindesmofitlerin progresif büyümesi, intervertebral disklerde köprüleşmeye, ankiloza neden olarak vertebrada bambu kamışı görüntüsü oluşturur (129). Erken sakroileit tespiti için radyografiden daha iyi olan MRG, klinik olarak AS semptomları olan ve radyografik olarak bulgusu olmayan hastalarda yapılabilir (130-132).

MRG, kemik ve yumuşak dokulardaki inflamatuvar değişiklikleri tespit etme yeteneği sayesinde, AS'deki erken omurga ve sakroiliak eklem değişikliklerini tanımda en hassas görüntüleme yöntemidir. Sakroiliak eklemlerde aktif sakroileiti gösteren MRG bulguları; kemik iliği ödemi, kontrast madde uygulamasından sonra kemik iliğinde ve eklem boşluğunda tutulumun artmasını, enteziti, sinoviti ve kapsüliti içerir, görünür kronik değişiklikler ise kemik erozyonu, skleroz, periartiküler yağlanma, kemik spur oluşumu ve ankilozu kapsamaktadır. Aktif hastalığı gösteren omurganın tipik lezyonları spondilit, spondilodiskit ve faset eklem, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerin artritidir. Kemik erozyonu, fokal yağ infiltrasyonu, sindesmofit ve/veya ankiloz gibi yapısal değişiklikler sıklıkla meydana gelir (133, 134).

**Tablo 2:** Sakroiliak Eklem Tipik MRG Lezyonları (135)

<b>Aktif inflamatuvar lezyonlar (STIR / post-gadolinium T1):</b>	
- kemik iliği ödemi (osteit)	- sinovit
- kapsüliti	- entezit
<b>Kronik inflamatuvar lezyonlar (normal T1):</b>	
- skleroz	- erozyonlar
- yağ birikimi	- kemik köprüler / ankiloz

AS'de patolojik süreçler, kemik iliğinde ve entezis bölgelerinden başlar. Bununla birlikte, BT yumuşak doku değişimini saptama kabiliyetine sahip değildir ve yapısal hasar bulunana kadar genellikle normaldir. BT osteoporozu veya osteosklerozu oldukça iyi tespit edebilir ancak bu değişiklikler çok özel değildir. Yeni kemik oluşumu, sindesmofit, ligamentöz ossifikasyon ve periartiküler ve intra-artiküler ankiloz şeklinde de iyi görülebilir, ancak bu konuda BT kullanımı sınırlıdır. AS'de BT'nin primer değeri, herhangi bir eklem veya entezitte kemiğin erozyonunu ve kırıkları saptama, tanımlama yeteneğidir (129).

USG, kas-iskelet sistemi ile ilgilenen klinisyenler tarafından günlük klinik uygulamada giderek artan bir şekilde kullanılan, gelişen bir görüntüleme tekniğidir. Kontrastlı Doppler USG'nin sakroileit tespiti için yüksek bir negatif prediktif değeri olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (136), USG'nin AS'de ve diğer aksiyal SpA tiplerinde sakroiliak ve omurga tutulumunun değerlendirilmesindeki rolü minimaldir. Ancak USG periferik artrit ve entezitin değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (129).

Kemik sintigrafisi aktif sakroileit döneminde artmış tutulum gösterebilmektedir. Ancak bu tutulum spesifik özellikte değildir. Günümüzde sakroileit tanısında tercih edilen yöntemlerden değildir (137).

### 2.1.7 Tanı Kriterleri

AS tanısı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır. AS için bugüne kadar pek çok tanı kriterleri geliştirilmiştir. İlk olarak 1961 yılında Roma, 1966 yılında New York tanı kriterleri geliştirilmiştir. Sonrasında 1984 yılında New York kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesi ile Modifiye New York tanı kriterleri geliştirilmiştir. Ancak Modifiye New York kriterleri her ne kadar duyarlı da olsa erken, hafif hastalık formlarının tanısında kısıtlılıklara sahiptir (138).

**Tablo 3:** Modifiye New York Tanı Kriterleri (1984) (138)

<p><b>Klinik kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzeliyor istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluluk</li><li>2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı</li><li>3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması</li></ol> <p><b>Radyolojik kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Bilateral 2-4. derece sakroileit</li><li>2. Unilateral 3-4. derece sakroileit</li></ol> <p><b>Kesin AS tanı:</b> Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral 3-4. derece veya bilateral 2-4.</p>
---

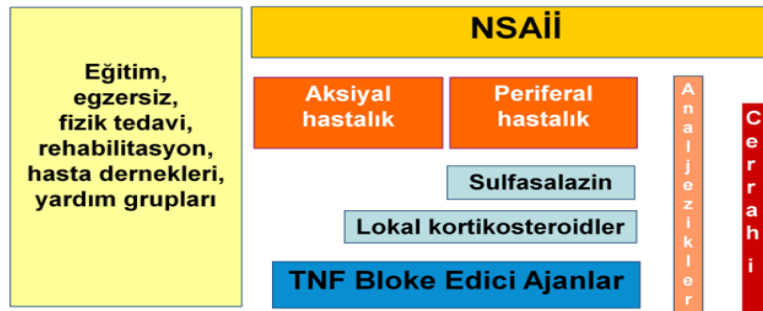
2009'da aksSpA için ASAS kriterleri geliştirilmiştir. ASAS kriterleri özellikle erken dönemde aksSpA sınıflamasında önemli bir yere sahiptir (139).

**Tablo 4:** ASAS Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri (2009) (20)

Bel ağrısının süresi $\geq 3$ ay olan ve başlangıç yaşı $<45$ olan hastalarda	
Görüntülemelerde sakroileit + $\geq 1$ SpA bulgusu	YA DA
HLA B27 pozitifliği + $\geq 2$ SpA bulgusu	
<p><b>Görüntülemelerde Sakroileit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ MRG'de aktif inflamasyon</li> <li>➤ Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit</li> </ul>	<p><b>SpA Bulguları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ İnflamatuvar bel ağrısı</li> <li>➤ Artrit</li> <li>➤ Entezit</li> <li>➤ Üveit</li> <li>➤ Daktilit</li> <li>➤ Psöriazis</li> <li>➤ Crohn/Kolit</li> <li>➤ NSAİİ'lere iyi yanıt</li> <li>➤ Aile öyküsü</li> <li>➤ HLA B27 (+)</li> <li>➤ Artmış CRP</li> </ul>

### 2.1.8 Tedavi

AS hastalarının tedavisi, mevcut bulgu ve semptomlar (aksiyel, periferik, ekstra-artiküler tutulum), komorbiditeler, psikososyal faktörler gibi hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Tedavinin temel amacı, semptomları hafifleterek, mümkün olan en iyi fonksiyonel kapasiteyi koruyarak, komplikasyonları önleyerek, komorbiditeleri ve ekstra-artiküler bulguları minimize ederek sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeyde tutmaktır (140). AS hastalarının tedavi planı, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır.



**Şekil 1:** ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri (141)



### **2.1.8.1 Non-Farmakolojik Tedavi**

#### **2.1.8.1.1 Hasta Eğitimi**

Non-farmakolojik tedavinin en önemli parçalarından birini oluşturmaktadır. Hastalar yaşam boyu egzersiz gerekliliği, alışkanlıkların düzenlenmesi, düzenli takip ve ilaç tedavisine bağlı kalınması gerekliliği konusunda eğitilmelidir. Komorbiditeler ve ilaçların olası yan etkileri konusunda ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Sigara kullanan hastalara sigarayı bırakma önerilmelidir. Çünkü sigaranın genel olarak kardiyovasküler risk ve sağlığın diğer yönleri üzerindeki olumsuz etkilerine ek olarak AS'yi olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmektedir (142).

#### **2.1.8.1.2 Fizik Tedavi ve Egzersiz**

Fizik tedavi ve egzersizlerdeki temel amaç eklem hareket kısıtlılığı, deformite gelişmesini engellemek, ağrıyı ve diğer semptomları azaltmaktır. Tanı konur konmaz hastalar yaşam boyu egzersiz konusunda eğitilmeli ve fizik tedaviye yönlendirilmelidir (143). Egzersizler postural eğitimi, eklem hareket açıklığı egzersizlerini, germe egzersizlerini, güçlendirme egzersizlerini, solunum egzersizlerini ve uygun hastalarda da hidroterapiyi içermelidir. Fleksiyon postürünü engellemek için bel ve sırt kaslarını güçlendirme ve ekstansiyon yönünde egzersizler yapılmalıdır. Ayrıca akciğer kapasitesini arttırmak açısından faydalı olan solunum egzersizleri de eklenmelidir (143).

Ev egzersizleri etkili olsa da gözetimli egzersiz programı veya fizik tedavi programı daha fazla fayda sağlamaktadır. Hidroterapi ile birlikte egzersiz programı, tek başına egzersiz programına göre daha etkili bulunmuştur (144).

Klinik olarak farmakolojik tedavi ile stabil olan hastalar da eğitim ve egzersizlerden fayda sağlayacaktır (145-148). Anti-TNF tedavisi ile klinik olarak stabil olan 62 hastayı içeren randomize bir çalışmada, hastalar 2-6 haftalık yoğun rehabilitasyon programı ile kombine edilmiş eğitim davranış programından, sadece eğitim davranış programı alan hastalara ve kontrol grubuna göre BASDAI skoru ve spinal hareket açıklığı açısından anlamlı fayda görmüştür (145).

#### **2.1.8.1.3 Cerrahi Tedavi**

AS hastalarında kalça ve omurga tutulumuna bağlı olarak gelişen deformiteler, kontraktürler nedeniyle cerrahi tedavi gereksinimi olabilmektedir. Total kalça artroplastisi refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan ve yaşdan bağımsız olarak radyografik

yapısal hasar saptanan hastalarda düşünülebilir. Şiddetli deformitesi, spinal instabilitesi olan hastalarda spinal düzeltici osteotomi de düşünülebilir (140).

### **2.1.8.2 Farmakolojik Tedavi**

#### **2.1.8.2.1 Non Steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

Semptomatik olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almak için riskleri ve yararları göz önünde bulundurarak, maksimum doza kadar birinci basamak ilaç tedavisi olarak bir NSAİİ kullanılmalıdır. NSAİİ'lere iyi yanıt veren hastalar için, semptomatik değilse, sürekli kullanım tercih edilir (140). Uzun vadeli NSAİİ kullanımının riskleri göz önüne alındığında, hangi hastaların sürekli NSAİİ tedavisi gerektirdiği sorgulanmalıdır. Çalışma verileri, CRP'nin yüksek olduğu hastalarda NSAİİ'lerin sürekli kullanımının, sadece lüzum hali kullanımı ile karşılaştırıldığında, omurgada yapısal hasarın ilerlemesinin azalmasına yol açtığını göstermiştir (149-150). Yüksek doz ve düşük doz NSAİİ kullanımını karşılaştıran bir kohort çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (151). Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan randomize bir çalışma, NSAİİ'lerin potansiyel yapısal etkileri konusunda şüphe uyandırarak bu etkiyi doğrulamamıştır (152).

Bir NSAİİ'nin diğerlerinden daha üstün olduğunu belirleyen bir kriter yoktur. Bir NSAİİ'nin etkili olmadığına karar vermeden önce, ilacın tavsiye edilen azami dozunda ve 24 saatlik periyottaki semptom dalgalanmalarına uyan bir dozlama programı ile en az 2-4 hafta boyunca verilmesi gerekir. NSAİİ tedavisine iyi bir yanıt verdiğinde ise minimum etkili doz belirlenmelidir (153).

Ayrıca NSAİİ'lerin kullanımında özellikle gastrointestinal (gastrit, ülser), kardiyovasküler, hepatik ve renal yan etkiler, kemik iliği supresyonu açısından da dikkatli olunmalıdır (153).

#### **2.1.8.2.2 Analjezikler**

Parasetamol ve opioid (ya da benzeri) ilaçlar gibi analjezikler, daha önceden önerilen ilaçların kontraendike olduğu, tolere edilemediği veya tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda ağrı kontrolü için düşünülebilir (140).

### **2.1.8.2.3 Kortikosteroidler**

Sistemik glukokortikoidlerin aksiyel hastalıkta kullanımını ile ilgili olumlu yeterli veri yoktur (154). Ancak yeni veriler, kısa süreli yüksek doz glukokortikoidlerin (50 mg/gün), aksiyel hastalığı olan hastalarda belirti ve semptomlar üzerinde ılımlı bir etkisi olabileceğini göstermiştir (155). Bununla birlikte, yine de 2016 ASAS-EULAR önerilerine göre aksiyel hastalığı olan hastaların, dozdan bağımsız olarak, sistemik glukokortikoidlerle uzun süre tedavi edilmemesi tavsiye edilmektedir (140).

Ancak kas-iskelet sistemi inflamasyonuna yönelik glukokortikoid enjeksiyonları düşünülebilir. Lokal glukokortikoid enjeksiyonları, artrit ve entezit tedavisinde bir seçenek olabilir (140). Ayrıca NSAİİ tedavisine dirençli olan ve baskın sakroiliak ağrısı olan hastalarda sakroiliak ekleme de lokal glukokortikoid enjeksiyonu önerilmektedir (153).

### **2.1.8.2.4 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)**

Sentetik konvansiyonel DMARD (csDMARD) ve biyolojik DMARD (bDMARD) olarak iki grupta değerlendirilebilir.

#### **2.1.8.2.4.1 Sentetik konvansiyonel DMARD (csDMARD)' lar**

Sadece aksiyel tutulumu olan hastalarda normalde csDMARDs ile tedavi planlanmamalıdır. Ancak periferik artritli hastalarda sülfasalazin (SLZ) düşünülebilir (140). SLZ, metotreksat ve leflunomidin aksiyel semptomlar için etkili olmadığına dair kanıtlar olsa da, belirli bir hasta için toksisite, kontrendikasyonlar veya maliyetler nedeniyle başka bir farmakolojik tedavi seçeneğinin kalmadığı istisnai durumlar olabilir (156-158). Bu istisnai durumlarda ortak karar, bir csDMARD'ı sınırlı bir süre için denemek olabilir (140).

AS'li hastalarda metotreksat kullanımının randomize kontrollü çalışmasında, oral metotreksatın (haftada 7,5 mg) spondilit üzerinde önemli bir etkisi gösterilemezken periferik artritte bir miktar iyileşme saptanmıştır (159).

AS'li 20 hastada subkutan 20 mg metotreksatın 16 haftalık açık etiketli bir çalışmasında ise, aksiyel semptomlar üzerinde herhangi bir etki görülmezken sadece periferik semptomlarda biraz düzelme olduğu görülmüştür (158).

SLZ'nin ise erken hastalık evresindeki ESH'ı yüksek olan periferik artritli hastalarda ve anterior üveitin önlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir (153).

#### **2.1.8.2.4.2 Biyolojik DMARD (bDMARD)'lar**

bDMARD'lar, konvansiyonel tedavilere rağmen sürekli yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda düşünülmeli ve uygulamaya anti-TNF- $\alpha$  tedavisi ile başlanmalıdır (140). TNF- $\alpha$  blokerlerinin kullanıma sunulması, AS ve diğer SpA tedavisinde son birkaç yıldaki en önemli gelişme olmuştur (141). İnfliksımab, adalimumab, etanercept, golimumab ve certolizumab AS hastalığının tedavisinde kullanılan anti-TNF- $\alpha$  ajanlardır.

İnfliksımab her 6-8 haftada 3-5 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanan monoklonal kimerik antikordur. Adalimumab ise iki haftada bir 40 mg dozda subkutan yapılan tam hümanize monoklonal antikordur. Etanercept 75 kD TNF reseptör füzyon proteini olup haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg şeklinde subkutan uygulanmaktadır (1). Golimumab dört haftada bir 50 mg subkutanöz, certolizumab ise başlangıç dozu olarak sıfır, ikinci ve dördüncü haftada subkutanöz 400 mg, sonrasında her dört haftada bir 400 mg şeklinde uygulanmaktadır.

AS'li hastalarda infliksımab (160, 161), etanercept (162, 163) ve adalimumab (164, 165) etkisi ile ilgili büyük randomize, plasebo-kontrollü çalışmalar, spinal ağrı, fonksiyon ve inflamatuvar belirteçlerde kısa süreli düzelmeler göstermiştir.

ASAS 2010 kılavuzuna göre dört haftadan daha uzun süredir BASDAI  $\geq$  4 olması ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olması, en az iki NSAİİ'yi en az 4 hafta boyunca kullanmış olması, periferik artritli olan hastalarda uygun olduğu takdirde yapılan en az bir lokal steroid enjeksiyonuna ve SLZ'ye yanıt vermemiş olması, enteziti olan hastalarda lokal tedaviye yanıt vermemiş olması anti-TNF tedavisine başlamayı gerektirir (166).

Aktif enfeksiyon ya da enfeksiyon riski yüksek hastalarda, lupus veya multipl skleroz öyküsünde, malign hastalık veya premalign durumlarda (Bazal hücreli karsinom, 10 yıldan daha uzun bir süre önce teşhis ve tedavi edilen maligniteler, total kür olasılığının yüksek olduğu hariç) anti-TNF tedavisi kontraendikedir (167).

Diğer sitokin bazlı ve yeni gelişen tedaviler arasında, IL-12/23'ü hedefleyen ustekinumab ve IL17'yi hedefleyen sekukinumab sayılabilir (168).

### **2.1.8.3 Diğer Tedavi Yöntemleri**

Akupunktur, nöral terapi, sülük ve medikal ozon tedavisi gibi diğer geleneksel tamamlayıcı tedavi yöntemleri AS ve diğer romatolojik hastalıklarda kullanılabilir.

#### **2.1.8.3.1 Medikal Ozon Tedavisi**

O<sub>3</sub>, sert kokusu olan renksiz uç oksijen atomundan oluşan güçlü okside edici bir gazdır (10). Tıbbi ozon tedavisi, oksijen üreticisinden elde edilen ozon-oksijen (%0,05-5 O<sub>3</sub>, %95-99,95 O<sub>2</sub>) ile yapılan tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve antiseptik özellikler göstermektedir. 1840 yılında ilk defa keşfedilen ozon, 1900'lerin başından beri tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (11). O<sub>3</sub>'ün ilk tıbbi kullanımı, 1914'ten 1918'e kadar Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinde post travmatik gangren tedavisinde olmuştur (169).

O<sub>3</sub>, NFkB yolunu aktive eden ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarını azaltır. Böylece NFkB yolu ile salınan diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımı da azaltılmış olur (12, 13). ROS, NFkB'yi aktive etmek için inflamatuvar yanıtta yer alan geniş bir gen yelpazesinin ekspresyonunu koordine eden ikinci bir mesajcı olarak işlev görebilir. NFkB'nin aktivasyonu ile de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve COX-2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. TNF- $\alpha$ 'nın ise mitokondriyal ROS üretimini arttırdığı ve bu yüzden TNF- $\alpha$ 'nın inhibisyonunun ROS üretimini dolaylı olarak da NFkB aktivasyonu ile diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. O<sub>3</sub> tedavisinin etkinliği sadece sitokinlerin etkisiyle değil, ayrıca hücrel redoks dengesini yeniden kurması ile de ilişkilidir (13). O<sub>3</sub>, NFkB üzerindeki etkisinden dolayı NO'nin aşırı üretilmesine engeller. Çünkü indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), NFkB tarafından transkripsiyon seviyesinde düzenlenir (12).

Prostaglandin/prostosiklin ile indüklenerek artrit oluşturulan ratlarda yapılan bir çalışmada O<sub>3</sub>'ün NO, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  mRNA seviyelerini azaltarak inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (13).

Literatürdeki diğer çalışmalar, O<sub>3</sub>'ün anti-inflamatuvar etkinliğine dair kanıt sağlamaktadır. Chang ve ark. insan hastalardan saflaştırılmış RA sinoviyal fibroblast

hücrelerini immün sistemi baskılanmış fare eklemlerine enjekte etmişler ve sonrasında %3 ve %5 O<sub>3</sub> uygulamasının proinflamatuvar sitokinleri IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı toksisite veya ciddi yan etkiler olmadan önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (170).

Medikal ozon tedavisi uygulamaları sistemik ve topikal olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Sistemik uygulama yöntemleri majör otohemoterapi, minör otohemoterapi, rektal insuflasyon, direkt intraarteriyel ve intravenöz uygulamalardır. Bu uygulama yöntemlerinden en yaygın ve bilineni majör otohemoterapi olup periferik arteriyel dolaşım bozuklukları, kas-iskelet sistemi hastalıkları, romatolojik hastalıklar, osteoporoz gibi geniş endikasyon yelpazesine sahiptir (171, 172).

Rektal insuflasyon uygulamasında ise sistemik etkilerin yanı sıra lokal etkilerinden de faydalanılabilmektedir. Lokal etkilerinden dolayı anal fissür ve fistüller, ülseratif kolit ve proktitte de kullanılabilmektedir (171).

Ozon tedavisinin yan etkileri oldukça az olmasına rağmen uygulama hatalarına bağlı komplikasyonlar bildirilmektedir. Ancak glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim eksikliği (favizm), hamilelik, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisi alanlar, kontrolsüz hipertiroidizm, kanama bozukluğu, ağır kardiyovasküler hastalıklar ve ozona reaksiyon gösteren astım hastaları gibi durumlarda uygulanması kontraendikedir (173). O<sub>3</sub> tedavisinin başlıca kontraendikasyonlarından biri de akciğer inhalasyonudur. O<sub>3</sub> tedavisi akciğerin kompliyansını veya elastik özelliklerini değiştirmeden solunum yolu direncini önemli ölçüde artırır (174). Ek olarak, O<sub>3</sub>'ün gözler ve akciğerlerle doğrudan teması, bu spesifik yerlerdeki düşük antioksidan yeteneklerinden dolayı kontrendikedir (175).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırma AS hastalarında ozon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla prospektif randomize kontrollü bir çalışma olarak planlanmıştır.

#### 3.2 Hasta Seçimi

Çalışmamız için Kasım 2018-Temmuz 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük Modifiye New York tanı kriterlerine göre tanı konulmuş 70 AS hastası değerlendirilmiştir. Hastaların 25'i anti-TNF tedavisi aldığı, 15'i çalışmaya katılmayı kabul etmediği için dışlanmış ve sonuçta dahil etme kriterlerini karşılayan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirilip, imzalı bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 20.02.2018 tarih 04 nolu etik kurul onayı alınmış ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

#### **Dahil Etme Kriterleri:**

- 1-) Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış olmak
- 2-) 18 yaşından büyük olmak

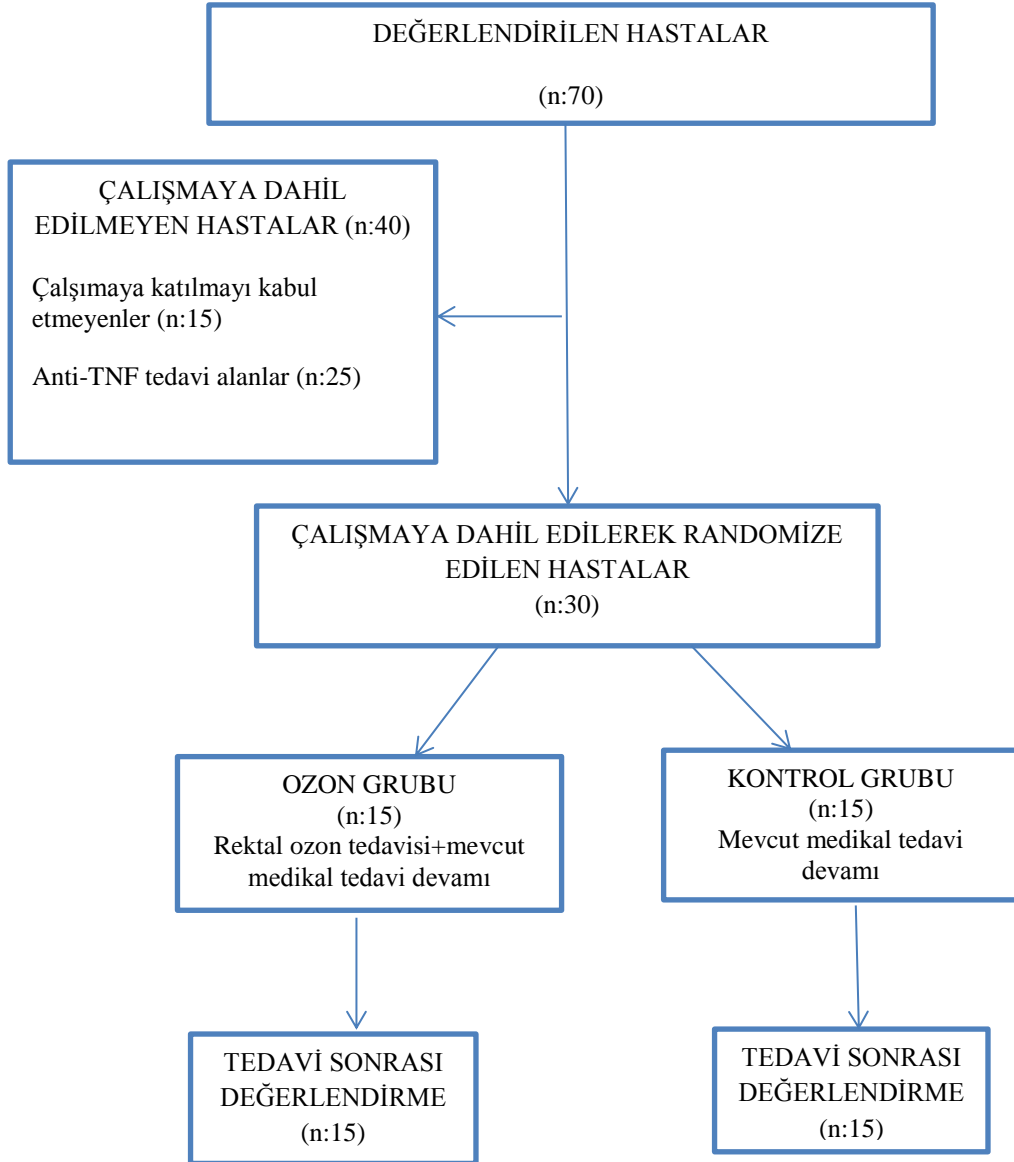
#### **Dışlama Kriterleri:**

- 1-) Son 6 ay içerisinde fizik tedavi almış olmak
- 2-) Anti-TNF tedavi alıyor ya da son 6 ay içerisinde almış olmak
- 3-) G6PDH-eksikliği (favizm) olan hastalar
- 4-) Kontrolsüz hipertiroidizimi olan hastalar
- 5-) Hamilelik
- 6-) ACE inhibitör tedavisi alanlar
- 7-) Kanama pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar
- 8-) Kronik ve tekrarlayıcı pankreatit olan hastalar
- 9-) Yeni geçirilmiş kalp krizi ya da ağır kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar
- 10-) Ozona reaksiyon gösteren astım hastaları
- 11-) Eşlik eden başka romatolojik hastalık varlığı

### Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- 1-) Ozon tedavisi seanslarını tamamlayamayan hastalar
- 2-) Ozon tedavisine kontraendikasyon oluşturacak klinik bir durumun gelişmesi
- 3-) İstenmeyen bir yan etki gelişmesi
- 4-) Kişinin kendi isteği ile bırakması

### 3.2.1 Akış Şeması





### **3.3 Tedavi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi**

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda öyküde yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, eğitim durumu, medeni durumu, meslek, hastalıkla ilgili yakınmalarının başlangıç tarihi, AS hastalık tanı süresi, periferik tutulum, ekstremiteler tutulum, kullandığı ilaçlar ve sistemik hastalıkları sorgulandı ve demografik özellikleri kaydedildi. Ayrıca ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi hastalık aktivitesi, ağrı şiddeti, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesi, spinal mobilitesi ve entezopati skoru ve akut faz reaktanları değerlendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı.

### **3.4 Tedavi Protokolü**

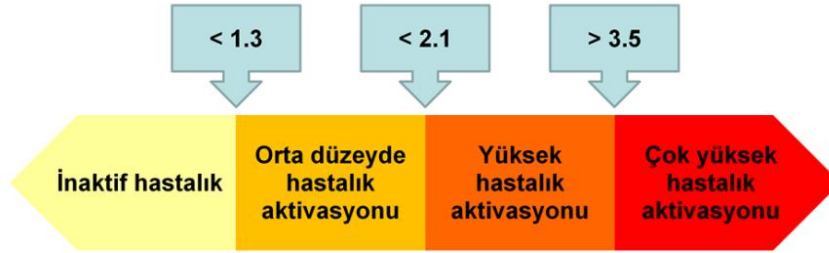
Belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen hastalar “Rastgele Sayılar Tablosu” kullanılarak 15'er kişilik 2 gruba randomize edildi. Birinci gruba kullanmakta olduğu mevcut medikal tedavinin yanı sıra haftanın 5 günü, 4 hafta boyunca giderek artan dozlarda 1. hafta: 25 mg/l, 100 ml; 2.hafta: 30 mg/l, 150 ml; 3. hafta: 35 mg/l, 200 ml; 4.hafta: 40 mg/l, 200 ml olacak şekilde rektal ozon tedavisi uygulandı. İkinci grup ise sadece kullanmakta olduğu mevcut medikal tedavisine devam etti. Dört haftalık tedavi sonrası hastalar, hastalık aktivitesi, ağrı şiddeti, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesi, spinal mobilitesi, entezopati ve akut faz reaktanları açısından tekrar değerlendirildi. Hastaların değerlendirilmesi tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez yapıldı.

### **3.5 Değerlendirme Parametreleri**

#### **3.5.1 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) kullanıldı. BASDAI skalasında yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entezitis bölgelerindeki lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilmektedir. Bu amaçla hastaya 6 soru sorulmakta, her bir soru vizüel analog skala (VAS) ile 0-10 cm arasında bir skala kullanılarak skorlanmakta ve puan ortalamaları alınarak hesaplanmaktadır (Bkz. Ek-1) (176). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (177).

ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler, 10 puanlık skala üzerinden değerlendirilen bel-sırt ağrısı, sabah tutukluluğu süresi, hastanın genel durumu, periferik ağrı/şişlik ve CRP veya ESH'dan oluşmaktadır (Bkz. Ek-2 ve 3) (178). ASDAS skoruna göre kesme değerleri 1,3, 2,1 ve 3,5 olmak üzere hastalık aktivitesi inaktif, orta, yüksek ve çok yüksek olarak değerlendirilmektedir (179).



Şekil 2: ASDAS Skor Değerlendirmesi (179)

### 3.5.2 Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastaların ağrı şiddetinin değerlendirilmesi VAS kullanılarak yapıldı. Hastalardan 10 puanlık bir skala üzerinden hiç ağrı olmaması durumu 0, en şiddetli ağrı durumu 10 olacak şekilde son 1 haftada hissettikleri ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi.

### 3.5.3 Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi

Fonksiyonel yetersizliği değerlendirmek için Calin ve arkadaşları tarafından geliştirilen Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skalada hastanın günlük yaşantısı ile ilgili 10 aktivite ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Hastanın her bir aktiviteyi, VAS ile zorluk derecesine göre 0 ile 10 arasında puanlaması istenmektedir. 0=hiç zorluk yok, 10=maksimum derecede zorluk anlamında olup, toplamda elde edilen puan 10'a bölünerek maksimum skor 10 olarak belirlenmektedir (Bkz. Ek-4) (180). BASFI sorgulama formunun Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (181).

### 3.5.4 Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi

Spinal mobilite Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) ile değerlendirildi. BASMI servikal rotasyon, tragus duvar mesafesi, modifiye Schober testi, lateral lomber fleksiyon ve intermalleolar mesafe değerlerinin ölçülüp 0-2 puan

arasında skorlanması sonucu, 0-10 arasında bir değer alabilen ve yüksek değerlerin daha fazla kısıtlılığa karşılık geldiği bir skaladır (Bkz. Ek-5) (182).

### **3.5.5 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**

AS hastalarının yaşam kaliteleri hastalığa spesifik bir yaşam kalitesi olan Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL) ile değerlendirildi. Bu ankette cevabı evet veya hayır olan 18 soru yer almakta ve toplam puan 0-18 arasında skorlanabilmektedir (Bkz. Ek-6). Yüksek puanlar kötü yaşam kalitesini yansıtmaktadır (183). ASQoL skalasının Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği yayınlanmıştır (184).

### **3.5.6 Entezopatinin Değerlendirilmesi**

AS hastalarında entezopatinin değerlendirilmesi Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES) ile yapıldı. Bu skorlamada bilateral 1.kostokondral eklem, bilateral 7. kostokondral eklem, bilateral spina iliaka anterior süperior, bilateral krista iliaka, bilateral spina iliaka posterior, L5 prosesus spinosus, bilateral aşil tendon proksimal insersio bölgeleri başparmakla 4 kg'lık basınç uygulamak suretiyle palpasyonla değerlendirilir. Tüm bölgeler 0-1 arası skorlanır, toplam skor 0-13 arasında değişmektedir (Bkz. Ek-7). Entezit değerlendirmesinde MASES pratik, iyi bir alternatif skorlama olduğu için kullanımı önerilmektedir (185).

### **3.5.7 Akut Faz Reaktanlarının Değerlendirilmesi**

Hastaların laboratuvar parametresi olarak ise akut faz reaktanlarından olan CRP ve ESH düzeylerine bakıldı.

## **3.6 İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde "SPSS 22.0 İstatistik Programı" kullanıldı. Ağrı VAS skoruna bakılarak daha öne yapılmış olan RA'da ozon tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışma (186) dikkate alınarak hesaplanan power analizine göre her gruba en az 15'er hasta alındığında çalışmanın gücünün %95 üzerinde olacağı hesaplandı. Verilerin parametrik test varsayımlarını karşılayıp karşılamadığına Shapiro Willks yapılarak karar verildi. Verilerimiz parametrik test varsayımlarını karşılamadığı için non-parametrik testler kullanıldı. Başlangıçta gruplar arasında sosyodemografik ve klinik özellikler yönünden fark olup olmadığı; sayısal değişkenler için Mann Whitney U, niteliksel değişkenler için ise Pearson Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Her

bir grubun kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası fark olup olmadığına Wilcoxon testi kullanılarak bakıldı. Gruplar arası tedavi etkinliğinin istatistiksel olarak farklı olup olmadığı Mann Whitney U testi yapılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler median (IQR) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 30 AS hastası “Rastgele Sayılar Tablosu” kullanılarak 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba kullanmakta olduğu medikal tedavi ile birlikte rektal ozon tedavisi verilirken, ikinci gruba herhangi bir yeni tedavi verilmeden mevcut medikal tedavilerinin devamı önerildi. Her bir grupta 15'er kişi olmak üzere 30 hasta çalışmayı tamamladı. Ozon grubundaki hastalarda rektal O<sub>3</sub> verilmesi sonucu bir hastada tedavinin 4. seansında kısa süreli karın ağrısı görüldü, diğer hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Hastaların tedavi öncesi sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar ele alındığında hastaların %56,6'sı kadın, %43,3'ü erkekti. Grupların kendi içerisindeki cinsiyet dağılımlarına baktığımızda ise ozon grubunun %53,3'ü kadın %46,7'si erkek iken kontrol grubunun %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Ozon grubundaki hastaların yaş açısından median değeri 37 iken kontrol grubunda yaş median değeri 39 idi. Hastaların klinik özellikleri açısından değerlendirdiğimizde ozon grubunda hastaların %33,3'ünde periferik tutulum saptanmışken kontrol grubunun %53,3'ünde saptandı. Ekstra-artiküler tutulum ise ozon grubunda 1 hastada var iken kontrol grubu hastalarının hiçbirinde yoktu. Ayrıca ozon grubu hastalarının %40'ında, kontrol grubunun ise %13,3'ünde HLA-B27 pozitifliği mevcuttu. Hastaların kullandıkları ilaçları sorguladığımızda ise ozon grubunda hastaların %40'ının NSAİİ ile birlikte SLZ, %53,3'ünün sadece NSAİİ kullandığı saptanırken %6,7'si ise hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Kontrol grubunda ise hastaların %53,3'ü NSAİİ ile birlikte SLZ kullanırken %46,7'si sadece NSAİİ kullanmaktaydı, hiç ilaç kullanmayan hasta ise yoktu.

Çalışmaya katılan hastalarda yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (VKİ), medeni hali, eğitim durumu, mesleği, ek hastalığı, operasyon öyküsü, şikayet süresi, tanı süresi, kullandığı ilaçlar, periferik tutulum varlığı, ekstra-artiküler tutulum varlığı, HLA-B27 pozitifliği açısından başlangıçta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 Ozon Grubu (n=15)	Grup 2 Kontrol Grubu (n=15)	p değeri
Yaş [median (IQR)]	37 (17)	39 (20)	0,835
Cinsiyet n (%)			
Erkek	7 (%46,7)	6 (%40)	0,713
Kadın	8 (%53,3)	9 (%60)	
VKİ (kg/m2) [median (IQR)]	25,3 (8,9)	27,3 (6,7)	0,724
Medeni Hali n (%)			
Evli	11 (%73,3)	10 (%66,7)	0,690
Bekar	4 (%26,7)	5 (%33,3)	
Eğitim Durumu n (%)			
Okuryazar değil	0 (%0)	1 (%6,7)	0,705
İlkokul-ortaokul	7 (%46,6)	8 (%53,4)	
Lise	5 (%33,3)	3 (%20)	
Üniveriste	3 (%20)	3 (%20)	
Meslek n (%)			
Çalışmıyor	5 (%33,3)	5 (%33,3)	0,688
İşçi	5 (%33,3)	7 (%46,7)	
Memur	4 (%26,7)	3 (%20)	
Emekli	1 (%6,7)	0 (%0)	
Ek hastalık n (%)			
Var	7 (%46,7)	10 (%66,7)	0,269
Yok	8 (%53,3)	5 (%33,3)	
Operasyon Öyküsü n (%)			
Var	11 (%73,3)	9 (%60)	0,439
Yok	4 (%26,7)	6 (%40)	
Şikayet Süresi (ay) [median (IQR)]	60 (110)	72 (132)	0,177
Tanı Süresi (ay) [median (IQR)]	12 (32)	36 ( 57)	0,053
Kullandığı İlaçlar n (%)			
İlaç kullanmıyor	1 (%6,7)	0 (%0)	0,509
NSAİİ	8 (%53,3)	7 (%46,7)	
NSAİİ+SLZ	6 (%40)	8 (%53,3)	
Periferik Tutulum n (%)			
Var	5 (%33,3)	8 (%53,3)	0,269
Yok	10 (%66,7)	7 (%46,7)	
Ekstra-artiküler Tutulum n (%)			
Var	1 (%6,7)	0 (%0)	0,309
Yok	14 (%93,3)	15 (%100)	
HLA-B27 n (%)			
Pozitif	6 (%40)	2 (%13,3)	0,099
Negatif	9 (%60)	13 (%86,7)	

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, IQR: İnterquartile Range, p:Ki-Kare ve Mann-Whitney U, anlamlılık düzeyi p\* < 0,05'dir.

Grupların tedavi öncesi değerlendirme parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tedavi öncesi değerlendirme parametrelerinin karşılaştırıldığında; sabah ve gece ağrısı VAS değerleri, sabah tutukluluğu süresi, BASDAI, BASFI, BASMI, MASES, ASDAS (crp), ASDAS (esh), ASQoL, hasta global değerlendirme, doktor global değerlendirme, ESH ve CRP değerleri açısından tedavi öncesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6: Grupların, Tedavi Öncesinde Değerlendirme Parametreleri Açısından Karşılaştırılması**

	<b>Grup 1 Ozon Grubu (n=15) median (IQR)</b>	<b>Grup 2 Kontrol Grubu (n=15) median (IQR)</b>	<b>p değeri</b>
<b>VAS sabah</b>	7 (5)	6 (4)	0,737
<b>VAS gece</b>	5 (7)	7 (4)	0,214
<b>Sabah Tutukluluğu (dk)</b>	30 (50)	30 (85)	0,867
<b>BASDAI</b>	5,4 (3,35)	5,3 (3,65)	0,852
<b>BASFI</b>	2,3 (6,20)	3,4 (4,5)	0,803
<b>BASMI</b>	2 (2)	1 (2)	0,848
<b>MASES</b>	4 (4)	3 (6)	0,753
<b>ASDAS(crp)</b>	2,6 (0,9)	2,9 (1,5)	0,740
<b>ASDAS(esh)</b>	3,1 (1,9)	3,4 (2)	0,709
<b>ASQoL</b>	8 (10)	7 (8)	0,754
<b>Hasta global değerlendirme</b>	7 (4)	5 (5)	0,899
<b>Doktor global değerlendirme</b>	6 (4)	5 (2)	0,866
<b>ESH</b>	17 (25)	18 (22)	0,901
<b>CRP</b>	0,2 (1,3)	0,3 (0,6)	0,850

VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezopati Skoru, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, IQR: Interquartile Range, p:Mann-Whitney U, anlamlılık düzeyi  $p^*< 0,05$ 'dir.

Ozon grubunda tedavi etkinliğinin grup içi değerlendirilmesi Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Ozon Grubunda Tedavi Etkinliğinin Grup İçi Değerlendirilmesi**

	<b>TÖ</b> <b>median (IQR)</b>	<b>TS</b> <b>median (IQR)</b>	<b>p değeri</b>
<b>VAS sabah</b>	7 (5)	3 (3)	0,001*
<b>VAS gece</b>	5 (7)	0 (2)	0,005*
<b>Sabah Tutukluluğu (dk)</b>	30 (50)	0 (30)	0,002*
<b>BASDAI</b>	5,4 (3,3)	3,9 (2,5)	0,001*
<b>BASFI</b>	2,3 (6,2)	1,8 (2,8)	0,054
<b>BASMI</b>	2 (2)	2 (3)	0,083
<b>MASES</b>	4 (4)	2 (5)	0,002*
<b>ASDAS(crp)</b>	2,6 (0,9)	1,9 (0,8)	0,001*
<b>ASDAS(esh)</b>	3,1 (1,9)	2,4 (1,0)	0,001*
<b>ASQoL</b>	8 (10)	2 (4)	0,002*
<b>Hasta global değerlendirme</b>	7 (4)	3 (1)	0,001*
<b>Doktor global değerlendirme</b>	6 (4)	3 (1)	0,001*
<b>ESH</b>	17 (25)	22 (19)	0,431
<b>CRP</b>	0,2 (1,3)	0,3 (1,2)	0,593

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezopati Skoru, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, IQR: Interquartile Range p: Wilcoxon Testi, anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$ ’dir.

Ozon grubunda değerlendirme parametreleri açısından tedavi etkinliğinin grup içi değerlendirilmesinde; sabah ve gece ağrı VAS’larında, sabah tutukluluğu süresinde, BASDAI, MASES, ASQoL, ASDAS(crp), ASDAS(esh), hasta ve doktor global değerlendirme parametreleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, BASMI, BASFI, ESH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).



Kontrol grubunda tedavi etkinliğinin grup içi değerlendirilmesi Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Kontrol Grubunda Tedavi Etkinliğinin Grup İçi Değerlendirilmesi**

	<b>TÖ</b> median (IQR)	<b>TS</b> median (IQR)	<b>p değeri</b>
<b>VAS sabah</b>	6 (4)	6 (4)	0,343
<b>VAS gece</b>	7 (4)	5 (6)	0,321
<b>Sabah Tutukluluğu (dk)</b>	30 (85)	30 (50)	0,718
<b>BASDAI</b>	5,3 (3,6)	4,6 (4,3)	0,950
<b>BASFI</b>	3,4 (4,5)	4 (4,5)	0,291
<b>BASMI</b>	1 (2)	1 (2)	0,564
<b>MASES</b>	3 (6)	3 (4)	0,359
<b>ASDAS(crp)</b>	2,9 (1,5)	2,6 (1,5)	0,788
<b>ASDAS(esh)</b>	3,4 (2)	3,2 (1,6)	0,779
<b>ASQoL</b>	7 (8)	7 (7)	0,248
<b>Hasta global değerlendirme</b>	5 (5)	6 (5)	0,774
<b>Doktor global değerlendirme</b>	5 (2)	6 (4)	0,560
<b>ESH</b>	18 (22)	21 (17)	0,528
<b>CRP</b>	0,3 (0,6)	0,5 (0,7)	0,460

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezopati Skoru, ASDAS: Ankilozan Spondilit, Hastalık Aktivite Skoru, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, IQR: Interquartile Range p:Wilcoxon Testi, anlamlılık düzeyi  $p^* < 0,05$ ’dir.

Kontrol grubunda değerlendirme parametreleri açısından tedavi etkinliğinin grup içi karşılaştırılmasında; değerlendirme parametrelerinin hiçbirinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tedavi sonrası değerlendirme parametreleri açısından gruplar arası karşılaştırma Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9: Tedavi Sonrası Değerlendirme Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	<b>Grup 1 Ozon Grubu (n=15) median (IQR)</b>	<b>Grup 2 Kontrol Grubu (n=15) median (IQR)</b>	<b>p değeri</b>
<b>VAS sabah</b>	3 (3)	6 (4)	< 0,001*
<b>VAS gece</b>	0 (2)	5 (6)	0,002*
<b>Sabah Tutukluluğu (dk)</b>	0 (30)	30 (50)	0,007*
<b>BASDAI</b>	3,9 (2,5)	4,6 (4,3)	0,024*
<b>BASFI</b>	1,8 (2,8)	4 (4,5)	0,191
<b>BASMI</b>	2 (3)	1 (2)	0,966
<b>MASES</b>	2 (5)	3 (4)	0,028*
<b>ASDAS(crp)</b>	1,9 (0,8)	2,6 (1,5)	0,007*
<b>ASDAS(esh)</b>	2,4 (1,0)	3,2 (1,6)	0,025*
<b>ASQoL</b>	2 (4)	7 (7)	0,006*
<b>Hasta global değerlendirme</b>	3 (1)	6 (5)	0,002*
<b>Doktor global değerlendirme</b>	3 (1)	6 (4)	0,003*
<b>ESH</b>	22 (19)	21 (17)	0,884
<b>CRP</b>	0,3 (1,21)	0,5 (0,7)	0,934

VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, MASES: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezopati Skoru, ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, IQR: Interquartile Range, p:Mann-Whitney U, anlamlılık düzeyi  $p^* < 0,05$ 'dir.

Tedavi sonrası grupların karşılaştırılmasında; BASFI, BASMI, ESH ve CRP parametrelerinde ozon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, sabah ve gece ağrı VAS'larında, sabah tutukluluğu süresinde, BASDAI, MASES, ASQoL, ASDAS(crp), ASDAS(esh), hasta ve doktor global değerlendirme parametrelerinde ise ozon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı (Tablo 9).

## 5.TARTIŞMA

AS, omurganın asendan kemik füzyonuna neden olan, spinal eklem ve komşu yapıların inflamasyonu ile karakterize etiyojisi tam olarak belli olmayan bir hastalıktır. Hastalık genellikle yaşamın en üretken dönemlerinde başlar ve hastalığın seyri boyunca görülen ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hareket kısıtlılığı gibi şikayetler hastanın günlük yaşamını oldukça zorlaştırır (187).

AS patogeneğinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve diğere pro-inflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (47). Ayrıca çeşitli çalışmalar, AS de dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklarda aktive polimorfonükleer lökositlerden NO ve süperoksit anyonu gibi uygunsuz ROS'un salındığını göstermekle oksidatif stresin de patogeneğinde önemli rol oynadığını ileri sürmektedir (49, 50).

AS'de en uygun tedavi yaklaşımı non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi kombinasyonu olup farmakolojik tedavi seçenekleri arasında NSAİİ ve anti-TNF'ler önemli yer tutmaktadır. Medikal ozon tedavisi ise, oksijen üreticisinden elde edilen ozon-oksijen (%0,05-5 O<sub>3</sub>, %95-99,95 O<sub>2</sub>) ile yapılan tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. Anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve antiseptik özellikler göstermektedir (11). O<sub>3</sub>'ün etki mekanizmalarından biri NFkB aktivasyonunu inhibe ederek IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve COX-2 üretimini engellemenin yanı sıra (188) NO'nin aşırı üretilmesini de engellemektir (12). O<sub>3</sub> tedavisinin etkinliği sadece sitokinlerin etkisiyle değil, ayrıca antioksidan enzim sistemi aktivatörü olup hücrel redoks dengesini yeniden kurması ile de ilişkilidir (13).

AS, kolit ve RA'nın patogeneğinde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi birçok pro-inflamatuvar mediatörlerin ortak olarak rol alması ve bu benzerlikler nedeniyle daha önce literatürde RA (170, 186, 189) ve kolitte (190-192) ozon tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalar olmasına rağmen AS'li hastalarda ozon tedavisinin etkinliği ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamız medikal tedaviye eklenen rektal ozon tedavisinin AS'li hastalarda ağrı şiddeti, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, spinal mobilite, entezopati ve akut faz reaktanları üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla prospektif randomize kontrollü çalışma olarak yapılmıştır.

Medikal tedaviye ek olarak dört hafta boyunca uygulanan 20 seanslık rektal ozon tedavisinin ardından ozon grubundaki hastaların VAS, BASDAI, ASDAS, ASQoL, MASES, global değerlendirme parametrelerinde ve sabah tutukluluğu sürelerinde azalma saptanırken kontrol grubunda hiçbir parametrede anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Kontrol grubunda bir değişiklik saptanmaması aslında beklenen bir sonuçtur, çünkü kontrol grubundaki hastaların mevcut tedavilerine devamlılığı sağlanarak ek herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve yeni herhangi bir tedavi eklenmemiştir, bu da klinik olarak herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır. Ancak hastalığı aktif olarak devam eden kontrol grubu hastalarına çalışma sonrası biyolojik ajan tedavisi planlanmıştır.

Literatürde romatolojik hastalıklarda ozon tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça az sayıdadır. RA, erişkin popülasyonun %1'inde görülen yaygın kronik inflamatuvar bir hastalık olup patogenezinde NO gibi ROS'ların, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve diğer birçok pro-inflamatuvar mediatörlerin rol almasından dolayı AS patogenezi ile benzerlikler taşımaktadır (13).

Vaillant ve arkadaşlarının (13), prostoglandin/prostosiklin (PG/PS) ile indüklenerek artrit oluşturulan ratlarda yaptıkları bir çalışmada ozonun eklemlerdeki inflamasyon üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada her birinde 5'er rat olan 4 grup oluşturulmuştur. Birinci grup kontrol grubu olup sadece haftada 3 kez eklem boşluğuna boş iğne stresi verilirken, ikinci gruba 0,1 ml PG/PS, üçüncü gruba 10 günlük PG/PS uygulamasından sonra haftada 3 kez (3,5 hafta) intra artiküler 0,2 ml ozon/oksijen karışımı (20  $\mu$ g/ml), dördüncü gruba ise grup üçteki aynı uygulama ozon yerine oksijen ile verilmiştir. Ozon tedavisi alan grupta artrit indeksi ve ayak bileği kalınlığında PG/PS ve PG/PS ile birlikte oksijen alan gruplara kıyasla anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Histolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında ise kontrol grubunda değişiklik gözlenmezken, PG/PS grubunda anjioplast proliferasyonu ve yeni kapiller oluşumu, PG/PS ile ozon verilen grupta normal morfoloji, PG/PS ile birlikte oksijen verilen grupta ise sinovyal membranda hipertrofi ve anjiyogenez ile birlikte daha yüksek hasar görülmüştür. PG/PS ile birlikte ozon verilen grupta, PG/PS grubuna göre TNF- $\alpha$  seviyeleri azalırken, PG/PS ile birlikte oksijen verilen grupta PG/PS grubuna göre TNF- $\alpha$  daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Ayrıca PG/PS grubunda yüksek konsantrasyonda NO saptanırken, ozon müdahalesiyle kontrol

grubu ile karşılaştırılabilir NO seviyeleri yeniden oluşturulmuştur. Ozon grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  mRNA'sı, PG/PS ve PG/PS ile birlikte oksijen verilen gruplara göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. SOD seviyesinde, ozon grubunda kontrol grubuna göre fark olmasa da, PG/PS grubunda ve PG/PS ile birlikte oksijen verilen grupta bu antioksidan enziminde azalma saptanmıştır. Katalaz aktivitesi de, ozonla tedavi edilen grupta diğer deney gruplarına kıyasla artmıştır. Fruktolizin düzeyi ise ozon müdahalesi ile regüle olmuş ve seviyesi kontrol grubu ile benzer düzeye gelmiştir. Sonuçta ozonun NO, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  mRNA seviyelerini azaltarak inflamasyonu da azalttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ozon tedavisi ile hastalık aktivitesi, ağrı şiddeti, sabah tutukluluğu süresi, entezopati ve yaşam kalitesi parametrelerinde meydana gelen iyileşmeler patogenezdaki bu benzerlikler nedeniyle bu çalışmada olduğu gibi ozonun proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak inflamasyonu baskılamasından kaynaklanabilir, ancak çalışmamızda pro-inflamatuvar mediatör düzeylerine bakılmamış olması nedeniyle kesin sonuca varılması mümkün değildir.

Chang ve arkadaşlarının (170), yaptığı insan RA sinovyal fibroblast hücreleri enjekte edilmiş farelerde, ozonun sitokin üretimi üzerindeki iyileştirici etkisini araştıran bir çalışmada, hastalardan RA sinovyal fibroblast hücreleri (RA-SFc) saflaştırılmış ve hücreler en az 2 hafta boyunca günde 1 saat süreyle N<sub>2</sub> veya %1, %3, %5 veya %8 ozona maruz bırakılmış. RA-SFc hücrelerinde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1b üretimi %3 ve %5 ozonla baskılanmıştır. Sonrasında kültürlenmiş RA-SFc'i farelerinin eklemlerine infüze edilmiş. Diz eklemine fibroblast hücre enjeksiyonundan 7 gün sonra şiş eklemlere haftada üç kez %3 veya %5 konsantrasyonlarda 0,3 ml ozon verilmiştir. RA-SFc'nin neden olduğu şişme için %3 ve %5'lik ozon tedavisinin 1. haftasında, şişme yaklaşık %50 azalmış ve ozon maruziyetinin devam etmesiyle bu iyileşme giderek artmıştır. Ozon terapötik tedavisinin sonunda, %3 ve %5 ozona maruz kalan eklemler sırasıyla yaklaşık %60 ve %80'lik bir azalma göstermiştir. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1b üretimi, %3 ve %5 konsantrasyonlarda ozonla muamele edilmiş farelerde baskılanmıştır. Sonuç olarak, harici olarak uygulanan %3 ve %5 ozon, RA'nın inflamatuvar reaksiyonunu toksisite veya ciddi yan etkiler olmadan iyileştirmiştir. Bu nedenle, RA hastalarının dizlerine yapılacak olan ozon enjeksiyonu değerli bir tedavi seçeneği olabilir. İnsanlarda yapılacak çalışmalar ile bu etkinlik araştırılmalıdır.

Chen ve arkadaşları (189), farklı konsantrasyonlarda ozonun eklem içi enjeksiyonunun RA'lı sıçanlarda TNF- $\alpha$ , TNF reseptör 1 (TNF-R1) ve TNF reseptör 2 (TNF-R2) düzeyi üzerine etkisini inceleyen bir çalışma yapmıştır. Kırk sekiz adet Wistar rat 10, 20, 30, 40 ve 50  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  ile işaretlenmiş beş O<sub>3</sub> grubu, kontrol grubu, oksijen grubu ve RA model grubu olmak üzere rastgele sekiz gruba ayrılmıştır. RA, kontrol grubu hariç tüm ratlarda kollajen II'nin hipodermik enjeksiyonu ile indüklenmiştir. Modellemeden 21 gün sonra, oksijen grubundaki ratların diz eklemine 3 hafta süreyle haftada bir oksijen enjeksiyonu, O<sub>3</sub> grubundaki ratlara da haftada bir 3 hafta boyunca daha önce belirlenen konsantrasyonlarda O<sub>3</sub> enjeksiyonu yapılmıştır. Arka pençe kalınlığının yanı sıra TNF- $\alpha$ , TNF-R1 ve TNF-R2'nin serum ve sinovyal seviyeleri değerlendirilmiştir. Tedavilerin sonunda, 40  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub> verilen grupta arka pençelerin kalınlığı RA grubuna göre çok daha azdır. TNF- $\alpha$ , TNF-R1 ve TNF-R2'nin serum seviyelerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte 40  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub> verilen grup ve 50  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub> verilen gruplardaki TNF- $\alpha$  ve TNF-R2'nin sinovyal seviyeleri RA grubundakilerden daha düşük saptanırken 40  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub> verilen gruptaki TNF-R1'in sinovyal seviyesi ise RA grubundan daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada eklem içine 40  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub>'ün enjekte edilmesi, RA'nın neden olduğu eklem şişmesini etkili bir şekilde bastırabilmiş ve 40  $\mu\text{gr}/\text{mL}$  O<sub>3</sub>'ün sıçanlarda deneysel RA tedavisinde eklem içi enjeksiyonlar için en uygun konsantrasyon olduğunu göstermiştir. Bu etkisinin altında yatan mekanizmanın O<sub>3</sub>'ün sinovyal TNF- $\alpha$  ve TNF-R2 seviyelerini azaltıp ve TNF-R1 seviyesini arttırabilmesi ve böylece sinovyal hücrelerin çoğalmasını inhibe edip sinovyal hücrelerin apoptozunu arttırmasına dayandığı iddia edilmektedir.

Fernandez ve arkadaşlarının (186), metotreksat alan 60 RA'lı hastada yapmış oldukları bir çalışmada, ozon tedavisinin metotreksat klinik yanıtını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada metotreksat grubu haftada bir 12,5 mg metotreksata ek olarak ibuprofen ve folik asit alırken, metotreksat ile birlikte ozon verilen grup bu gruba ek olarak haftanın 5 günü 4 hafta boyunca giderek artan dozlarda 1. hafta: 25 mg/l, 100 ml; 2.hafta: 30 mg/l, 150 ml; 3. hafta: 35 mg/l, 200 ml; 4.hafta: 40 mg/l, 200 ml olacak şekilde rektal ozon tedavisi almışlardır. Değerlendirme parametreleri olarak ise hastalık aktivite skoru 28 (DAS28), Sağlık Değerlendirme Anketi Dizabilite İndeksi (HAQ-DI), Anti Siklik Sitrüllenmiş Peptit Antikor (Anti-CCP) düzeyleri, akut faz reaktanları, tedavi öncesi ve sonrası oksidatif stres biyokimyasal belirteçleri

değerlendirilmiştir. Bu belirteçler arasında gelişmiş oksidasyon protein ürünleri (AOPP), NO, total hidroperoksitler (TH) ve malondialdehit (MDA) gibi hasar belirteçleri ile; indirgenmiş glutatyon (GSH), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri gibi koruyucu redoks belirteçleri yer almaktadır. Hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Metotreksat ile birlikte ozon verilen grupta, ağrı şiddeti, DAS28, HAQ-DI, CRP ve ESH parametrelerinde anlamlı azalma olurken, metotreksat grubunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Anti-CCP düzeyi ise metotreksat ile birlikte ozon verilen grupta azalırken aksine metotreksat grubunda artış göstermiştir. Çalışma sonunda her iki grubun redoks durumuna bakıldığında koruyucu redoks belirteçlerinin serum düzeyleri (SOD, CAT, GSH) metotreksat ile birlikte ozon verilen grupta daha yüksek saptanırken, hasar belirteç seviyeleri (AOPP, NO, TH, MDA) metotreksat grubunda daha yüksek saptanmıştır. Redoks belirteçleri ile klinik sonuç arasında bir ilişki olup olmadığını netleştirmek için değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde sadece metotreksat ile birlikte ozon verilmesinden sonra korelasyon olduğu ve GSH'nin, tüm klinik değişkenlerle korelasyon gösteren tek koruyucu redoks marker olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada metotreksat ile birlikte ozon verilen grupta, ağrı şiddeti, DAS28, HAQ-DI, Anti-CCP, CRP ve ESH parametrelerinde sağlanan azalma nedeniyle tıbbi ozon tedavisinin RA tedavisinde tamamlayıcı bir tedavi olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde hastalara 4 hafta boyunca giderek artan dozlarda 20 seanslık rektal ozon tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada DAS28, HAQ-DI ve ağrı şiddetinde azalma olduğu gibi bizim çalışmamızda da VAS, BASDAI, ASDAS, ASQoL, MASES, global değerlendirme parametrelerinde ve sabah tutukluluğu sürelerinde azalma saptanmıştır. Ancak bu çalışmada CRP ve ESH düzeylerinde de azalma olurken bizim çalışmamızda CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Çalışmamızda CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı azalmanın olmamasının, çalışmaya alınan AS'li hastaların başlangıçta da akut faz reaktanlarının yüksek olmaması ve üstelik AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin akut faz reaktanlarıyla RA'lı hastalardaki kadar korele olmaması nedeniyle olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürdeki RA ve ozon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların (170, 186, 189) sonuçları birbirini destekler nitelikte olup patogenezlerindeki benzerlikler nedeniyle ozon tedavisinin AS hastalarında da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tirelli ve arkadaşlarının (193), fibromiyaljili hastalarda ozon tedavisi ile ilgili yaptıkları çalışmada Amerikan Romatoloji Kolejinin (194) kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almış 65 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada Bilimsel Oksijen Ozon Terapisi Bilim Derneği protokollerine göre bir ay boyunca haftada iki kez ve daha sonra idame tedavisi olarak ayda iki kez 55 hasta ozon otohemotransfüzyonu ve 10 hasta ise rektal ozon insüflasyonu tedavisi almıştır. Hastalarda Numerik Değerlendirme Skalası ile ağrı ve Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ile de yorgunluk düzeyi değerlendirilmiştir. 45 hastada (%70) anlamlı bir iyileşme (belirtilerde %50 ve üzerinde azalma) saptanmıştır. Hiçbir hastada önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak, bu çalışma literatürdeki fibromiyalji hastalarında ozon tedavisi etkinliğini değerlendiren en büyük çalışma olup ozon tedavisinin önemli yan etkiler olmadan fibromiyalji hastaları için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bu yüzden mevcut diğer tedavilerden yeterli sonuç alamayan fibromiyaljili hastalarda önerilebilecek tamamlayıcı bir tedavi gibi görünmektedir.

Bu çalışmada fibromiyaljili hastaların ağrı ve yorgunluk düzeylerinde iyileşme olduğu gibi bizim çalışmamızda da AS hastalarının VAS, BASDAI, ASDAS skorlarında iyileşme olmuştur. Çok sayıda bilimsel kanıt, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1a, aktifleştirilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü, nükleer faktör-eritroid 2 ile ilişkili faktör 2-antioksidan cevap elementinin ve aktive protein-1 yollarının, ozonla tedavide önemli moleküler mekanizmalar olup endojen antioksidan sistemlerinin up-regülasyonuna yol açarak, inflamatuvar süreçlerin baskılanması ile birlikte fibromiyaljide oksidatif stresi düzelttiği düşünülmektedir (193). Fibromiyaljide olduğu gibi, oksidatif stresin AS patogenezinde de önemli rol oynadığını ileri süren çeşitli çalışmalar da mevcuttur (49, 50).

Ozon tedavisinin diz osteoartriti üzerine olan etkisine yönelik yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise semptomatik diz osteoartriti olan 98 hasta iki gruba randomize edilmiş ve 8 hafta boyunca bir gruba intra-artiküler 20 µgr/mL O<sub>3</sub> verilirken diğer gruba plasebo verilmiş. 8 haftalık tedavi sonrasında yapılan değerlendirme sonuçlarına göre bu çalışma, diz osteoartriti olan hastalarda ozonun ağrı, fonksiyonel iyileşme ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini göstermiştir (195).

AS ile kesin etyolojisi belli olmayan İBH seronegatif SpA grubu içinde yer alan benzer patogeneze sahip hastalıklardır (196). Klinik olarak, AS'li tüm hastaların %5 ile



%10'unda eşzamanlı İBH vardır (197). Spesifik gastrointestinal şikayetleri olmayan AS hastalarında dahi, Crohn hastalığına benzeyen makroskopik bağırsak inflamasyonu tüm hastaların %25-50'sinde kolonoskopi ile gözlenmiştir (198), ayrıca AS hastalarında yapılan bağırsak biyopsilerinin histolojik analizlerinde %50-60 oranında mikroskobik bağırsak iltihaplanması gözlenmiştir (199-202).

Aslaner ve arkadaşlarının (190), yaptığı bir çalışmada tıbbi ozon tedavisinin sıçanlarda deneysel akut distal kolit üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. 18 rat ile yapılan çalışmada, ratlar kontrol grubu, akut distal kolit oluşturulan grup ve akut distal koliti oluşturulup ozon tedavisi alan grup şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki ratlara serum fizyolojik verilmiştir. Akut distal kolit, grup 2 ve 3'te %4 asetik asit ile rektal yolla yapılmış ve grup 3 ise hem rektal hem de periton içine üç hafta boyunca tıbbi ozon tedavisi almıştır. Tedavi sonrası yirmi ikinci günde, üç gruptan da alınan distal kolon doku örneklerinde MDA ve miyeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri ve kanda TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri çalışılmıştır. Akut distal kolit grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış, serum asetik asit ile indüklenen TNF- $\alpha$  düzeyindeki bu artış ozon tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır. Benzer tablo IL-1 $\beta$  seviyeleri için de gözlenmiştir. Sonuç olarak, her iki sitokin de kontrol seviyelerine yaklaşmıştır. Ortalama MDA düzeyi kontrol grubuna göre akut distal kolit grubunda artmış ve akut distal kolit grubuna ozon tedavisi verilmesi, MDA düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. MPO aktivitesi, akut distal kolit grubunun distal kolon dokularında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Öte yandan, ozon tedavisi tüm dokularda kontrol grubundan farklı olmayacak şekilde MPO seviyelerini düşürmüştür. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, distal kolitin intraperitoneal ve rektal tıbbi ozon uygulaması ile düzeldiğini ve bunun ozonun antioksidan etkisiyle sıçan kolon dokularında lipid peroksidasyonunun ve nötrofil infiltrasyonunun önlenmesiyle meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Doku MDA seviyelerinde ve MPO aktivitelerindeki azalma, ozon tedavisinin kolon dokusunun oksidatif stresine engel olduğunu göstermektedir. Ayrıca ozon, plazma sitokinlerini de azaltarak, sıçanlarda asetik asidin neden olduğu kolonik dokudaki değişiklikleri önemli ölçüde düzeltmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada asetik asit ile akut distal kolit modelinde periton içi ve rektal olarak uygulanan ozon tedavisinin, plazma TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeylerini, MDA düzeylerini ve MPO aktivitesini anlamlı derecede düşürdüğü ve dokudaki histolojik değişiklikleri düzelttiği görülmüştür. Ozon tedavisinin inflamasyonu ve ödemi

azaltarak, proliferasyon ve vaskülarizasyonu etkileyerek distal kolitte iyileşme sağladığı ileri sürülmüştür.

Geng ve arkadaşlarının (191), yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada hafif ve orta şiddette aktif distal ülseratif kolitli 54 hasta, 3 gruba randomize edilmiş ve her gruba günlük 2 gr SLZ verilmiştir. Ancak SLZ, kolon terapisi grubunda ve kolon terapisi ile birlikte ozon terapisi alan grupta günlük olarak kolon terapi sistemi yoluyla verilirken kontrol grubunda lavman yoluyla uygulanmıştır. Tedavinin 0, 2 ve 4. haftalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kolonoskopi yapılmış ve histolojik inceleme için 0. ve 4. haftalarda biyopsi örnekleri alınmıştır. Kolon terapi grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kolon terapisi ile birlikte ozon terapisi alan grupta klinik semptomların daha hızlı bir şekilde hafiflediği ve herhangi bir yan etki olmadan daha iyi histolojik iyileşmelerin olduğu görülmüştür.

Başka bir çalışmada, ozon tedavisinin deneysel akut distal kolit şiddetini azaltmada hiperbarik oksijene göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (192). Biz de çalışmamızda AS'li hastalarımıza ozon tedavisini rektal insüflasyon şeklinde uyguladık. Ozonu rektal insüflasyon yöntemiyle uygulama amacımız AS'nin patogenezinde yer aldığı düşünülen sessiz bağırsak inflamasyonuna da etkisi olabilecek hem lokal hem de sistemik etkili bir yöntem olmasıdır.

Çarlı ve Incedayı'nın yayınladığı (203), sakroileitlerde oksijen-ozon otohemoterapisi ile ilgili bir olguda, 39 yaşında 2 aydan fazla bel ağrısı ve sabah tutukluluğu olan hastanın grafisinde bilateral grade 1 sakroileit saptanırken çekilen yağ baskılı T-2 ağırlıklı sakroiliak MRG'de sağ sakroiliak ekleme sakral medüller ödem, T-1 ağırlıklı MRG'de bilateral sakroiliak ekleme yüzey düzensizliği tespit edilmiştir. Hastanın medikal tedaviyi ve sakroiliak ekleme kortikosteroid enjeksiyonunu reddetmesi üzerine 2 ay boyunca haftada 3 kez Majör oksijen-ozon otohemoterapisi yapılmıştır. Hastanın klinik bulguları ve semptomları tedavinin sonunda düzelmiştir. VAS ve BASDAI skorları sırasıyla tedavi öncesi 7 ve 5,3 iken 1,0 ve 1,4'e düşmüştür. majör oksijen-ozon otohemoterapisinden altı ay sonra, tekrarlanan yağ baskılı T2 ağırlıklı MRG'de, sağ sakroiliak medüller ödemin tamamen çözüldüğü görülmüştür. Bu olgu sunumu sonunda tek bir vaka olmasının verdiği kısıtlılığa rağmen, oksijen-ozon tedavisinin sakroileit tedavisinde minimal invaziv, etkili ve ümit verici bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür.

Bizim çalışmamızda bu olgu sunumundan farklı olarak ozon tedavisi rektal yolla ve 4 hafta boyunca haftada 5 gün uygulanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda tedavi sonrası uzun dönem etkinliğin değerlendirilmesi için hastalar tedavi sonrası tekrar çağrılmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda da sunulan olguya benzer şekilde VAS ve BASDAI skorlarında azalma olmuştur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından bir tanesi, kontrol grubuna rektal plasebo verilmemiş olmasıdır. Ayrıca sadece tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme yapılıp, ozon tedavisi alan hastalarda gözlenen iyileşmenin devamlılığının değerlendirilememesi de bir diğer kısıtlılık olup AS'de ozon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği daha geniş kapsamlı uzun süreli takipli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Literatürde daha önce yapılmış, AS'de ozon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan da çalışmamızın özgün olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, AS'de ozon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızın sonuçlarına göre, medikal tedaviye eklenen ozon tedavisi AS hastalarının ağrı şiddetini, entezopati skorlarını ve sabah tutukluluğu sürelerini azaltarak hastalık aktivitelerini azaltmış ve yaşam kalitelerini düzeltmiştir. Bu nedenle ozon tedavisinin AS hastalarının tedavilerinde tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olabileceği kanaatindeyiz.

## 6.SONUÇ

Bu çalışmada AS hastalarında medikal tedaviye eklenen rektal ozon tedavisinin ağrı şiddeti, sabah tutukluluğunun süresi, entezopati, spinal mobilite, fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve akut faz reaktanları üzerine olan etkileri araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

**1-)** Ozon tedavi grubunda; VAS, sabah tutukluluğu, MASES, hasta ve doktor global değerlendirme, BASDAI, ASDAS, ASQoL parametrelerinin tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesine göre grup içi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

**2-)** Ozon tedavi grubunda, BASFI, BASMI, CRP ve ESH parametrelerinde tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesine göre grup içi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**3-)** Kontrol grubunda tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesine göre grup içi karşılaştırılmasında hiç bir parametrede anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**4-)** Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmada; VAS, sabah tutukluluğunun süresi, BASDAI, MASES, ASQoL, ASDAS, hasta ve doktor global değerlendirme parametrelerinde ise ozon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır.

**5-)** Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmada; BASFI, BASMI, CRP ve ESH parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90.
2. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1357-62.
3. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71.
4. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-17.
5. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:615-28.
6. McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field MA. Polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1359-64.
7. Danis VA, March LM, Nelson DS, Brooks PM. Interleukin-1 secretion by peripheral blood monocytes and synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:33-9.
8. Vazquez-Del MM, Garcia-Gonzalez A, Munoz-Valle JF, Garcia-Iglesias T, Martinez-Bonilla G, Bernard-Medina G, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:522-6.
9. Nouri AM, Panayi GS, Goodman SM. Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. I. The presence of interleukin-1 in synovial fluids. *Clin Exp Immunol* 1984;55:295-302.
10. Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:10-14.

11. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res 2006;37:425-35.
12. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. Immunol Lett 2006;106:8-13.
13. Vailant JD, Fraga A, Diaz MT, Mallok A, Viebahn-Hansler R, Fahmy Z, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. Eur J Pharmacol 2013;714:318-24.
14. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2009;68 Suppl 2:ii1-ii44.
15. Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. Arthritis Res Ther 2009;11(2):221.
16. Cawley MI, Chalmers TM, Kellgren JH, Ball J. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis 1971;30(5):539-40.
17. Hanson JA, Mirza S. Predisposition for spinal fracture in ankylosing spondylitis. AJR Am J Roentgenol 2000;174(1):150.
18. Hunter T. The spinal complications of ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 1989;19(3):172-82.
19. Daikh DI, Chen PP. Advances in managing ankylosing spondylitis. F1000 Prime Reports 2014;6:78.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection Ann Rheum Dis 2009;68(6):777-83.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, 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.

22. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):663-76.
23. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
24. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study *Clin Rheumatol* 2005; 24(6):583-9.
25. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):265-72.
26. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136(12):896-907.
27. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria *Clin Rheumatol* 2008;27(4):457-62.
28. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973;288(14):704-6.
29. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-B 27. *Lancet* 1973;1(7809):904-7.
30. Kabasakal Y: Ankilozan spondilit. Gümüşdüş G, Doğanavşargil E (Editörler). *Klinik Romatoloji*. Deniz matbaası, İstanbul, 1999, s.445-53.
31. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):775-80.
32. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:601-9.

- 33.** De Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest* 2018;48(5):e12913.
- 34.** Kollnberger S, Chan A, Sun MY, Chen LY, Wright C, di Gleria K, et al. Interaction of HLA-B27 homodimers with KIR3DL1 and KIR3DL2, unlike HLA-B27 heterotrimers, is independent of the sequence of bound peptide. *Eur J Immunol* 2007;37:1313-22.
- 35.** Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011;186:2672-80.
- 36.** Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW, van der Heijde D, Toes RE, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:728-35.
- 37.** Smith JA. The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:1425-31.
- 38.** Tam LS, Jieruo G, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:399-405.
- 39.** Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3(2):321-38.
- 40.** Burton PR, Clayton DG, Cardon LR. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007; 39(11):1329-37.
- 41.** Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):384-91.
- 42.** Layh-Schmitt G, Colbert R. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):392-7.



- 43.** Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in-situ hybridisation techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
- 44.** Van der Loo FAJ, Joosten LAB, van Lent PLEM, Arntz OJ, van den Berg WB. Role of interleukin-1, tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen and zymosan induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:164-72.
- 45.** Collotta F, Rae F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M, et al. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993;261:472-5.
- 46.** Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicentre, double-blind, dose-ranging, randomised, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-9.
- 47.** Ho KJ, Chen PQ, Chang CY, Lu FJ. The oxidative metabolism of circulating phagocytes in ankylosing spondylitis: determination by whole blood chemiluminescence. *Ann Rheum Dis* 2000;59:338-41.
- 48.** Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:425-6.
- 49.** Stichtenoth DO, Wollenhaupt J, Andersone D, Zeidler H, Frolich JC. Elevated serum nitrate concentrations in active spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1995; 34:616-9.
- 50.** Griffiths HR. ROS as signalling molecules in T cells-evidence for abnormal redox signalling in the autoimmune disease, rheumatoid arthritis. *Redox Rep* 2005;10:273-80.

- 51.** Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, Firestein GS. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today* 2000;21:78-82.
- 52.** Lunec J, Halloran SP, White AG, Dormandy TL. Free-radical oxidation (peroxidation) products in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1981; 8:233-45.
- 53.** Blake DR, Merry P, Unsworth J, Ballard R, Morris CJ, Gray L, et al. Hypoxic-reperfusion injury in the inflamed human joint. *Lancet* 1989;11:289-93.
- 54.** Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ & Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
- 55.** Bollow M, Fischer T, Reissbauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T-cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135-40.
- 56.** Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199:503-26.
- 57.** Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57-70.
- 58.** Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316- 21.
- 59.** McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:534-7.
- 60.** Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, Zelder C, Gay RE, Michel BA, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent

osteodestructive activity in longstanding ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1334-9.

**61.** Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, A Boonen, A Zink. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii8-iii18.

**62.** Mengshoel AM, Førre O. Pain and fatigue in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol* 1993;12(4):515-21.

**63.** Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237(24):2613-4 .

**64.** Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784-8.

**65.** Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):569-78.

**66.** D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):473-86.

**67.** de Winter JJ, van Mens L J, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196.

**68.** Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001;28(3):560-5.

**69.** Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, Petrikowski G, Hernandez-Chavez A, Gonzalez-Marin E, et al. Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56(2):103-7.

- 70.** Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
- 71.** Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
- 72.** Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):73-81.
- 73.** Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.
- 74.** Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor $\alpha$ inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65(12):3096-106.
- 75.** Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(9):1415-22.
- 76.** Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26(2):186-90.
- 77.** Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):770-4.
- 78.** Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil* 2012;9:63.
- 79.** Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996;23(3):487-90.

- 80.** Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(4):337-41.
- 81.** Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(6):476-80.
- 82.** Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol* 2015;34:999.
- 83.** Rosenbaum JT, Smith JR. Management of Uveitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):309-18.
- 84.** Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977;20(4):909-12.
- 85.** Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(1):R19.
- 86.** Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:277.
- 87.** Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, Zouari R, Ayed M, Gharbi T, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992;19:913-6.
- 88.** Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342.
- 89.** Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O, Ogur E. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2003;47:71-6.
- 90.** Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lim SJ, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF-a blocker. *Rheumatol Int* 2013;33:1689-92.

- 91.** Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998;17:524.
- 92.** Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:440-5.
- 93.** Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, Poch E, Torras A, Muñoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20:1613-5.
- 94.** Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:100.
- 95.** Nugent M, Berney MJ, Morris S. Clinical outcomes following spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. *Ir J Med Sci* 2017;186:677.
- 96.** Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, El-Zharraa F, Abdalla AK. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int* 2009;29:1031-40.
- 97.** Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):216-21.
- 98.** O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):705-6.
- 99.** Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis* 1958;9(3):171-4.
- 100.** Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. Vol 25 St. Louis: Mosby 1994;1-10.
- 101.** Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press 1998;1058-70.

- 102.** Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH, eds. *Primer on the Rheumatic Disease*. Atlanta: Arthritis Foundation 1997;189-95.
- 103.** Kilinc S, Dincer F, Kes S, Kabukcu M. Ankilozan spondilitte kalp tutulumunun ekokardiyografi ile degerlendirilmesi. *Romatol Tib Rehab* 1997;8:15-9.
- 104.** Ryall NH, Hellivvell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1998;10:265-301.
- 105.** Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH: *Romatoloji*. Dördüncü baskı. Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011 s. 1110-65.
- 106.** Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, Destombes F, Bernard J, Mazières B, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28(3):547-9
- 107.** Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65-73.
- 108.** Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1373-8.
- 109.** Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Blaauw M, Landewé R, van der Heijde D, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:633-40.
- 110.** De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthritis. *Gastroenterology* 1996;110:1696-703.
- 111.** Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2018;94:36-9.

- 112.** Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 113.** Kojouharoff G, Hans W, Obermeier F, Männel DN, Andus T, Schölmerich J, et al. Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol* 1997;107:353-8.
- 114.** Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw* 2017;17(1):25-40.
- 115.** Flammer JR, Rogatsky I. Minireview: Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol* 2011;25:1075-86.
- 116.** Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med* 2016;67:337-53.
- 117.** Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Third edition vol. 2, Edinburg, Mosby, Elsevier Limited 2003:1161-81.
- 118.** Davis JC, Gladden DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol* 2007;34:666-70.
- 119.** Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969;28(6):584-9.
- 120.** McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):244-50.
- 121.** Mau W, Zeidler, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
- 122.** Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.



- 123.** Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:971-4.
- 124.** Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.
- 125.** Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-5.
- 126.** Berens DL. Roentgen features of ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 1971;74: 20-33.
- 127.** Resnick D, Niwayama G, Goergen TG. Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 1977;128:189-96.
- 128.** Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zuhlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics* 2005;25:559-69.
- 129.** Mikkel Østergaard and Robert GW Lambert. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012;4(4):301-11.
- 130.** Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-8.
- 131.** Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1039-45.
- 132.** Blum U, Buitrago-Tellez C, Munding A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis—a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol* 1996;23:2107-15.

- 133.** Hermann KG, Bollow M. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:881-907.
- 134.** Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:507-19.
- 135.** Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, 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.
- 136.** Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F, Gvozdic D, Duftner C, Springer P, et al. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum* 2005; 53:440-4.
- 137.** Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1535-40.
- 138.** 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;27:361-8.
- 139.** Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
- 140.** van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6):978-91.
- 141.** Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
- 142.** Wendling D, Prati C. Smoking and spondyloarthritis: a bad connection. *Rheumatol Int* 2015;35:1951.

- 143.** Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15(3):229-38.
- 144.** Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002822.
- 145.** Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:1335-42.
- 146.** Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, Ceccarelli F, Riccieri V, Valesini G. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine* 2008;75:29-33.
- 147.** Dubey SG, Leeder J, Gaffney K. Physical therapy in anti-TNF treated patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1100.
- 148.** Lubrano E, D'Angelo S, Spadaro A, Palazzi C, Olivieri I. Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol* 2011;38:1228-30.
- 149.** Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
- 150.** Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
- 151.** Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler 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;71:1616-22.
- 152.** Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac

over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-43.

**153.** Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74(4):346-52.

**154.** Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):896-904.

**155.** Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-6.

**156.** Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.

**157.** Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.

**158.** Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21

**159.** Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.

**160.** Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

**161.** van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.

- 162.** Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-36.
- 163.** Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
- 164.** Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis - clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two week open label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-81.
- 165.** van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7):2136-46.
- 166.** Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905-8.
- 167.** Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
- 168.** Her M, Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthropathy: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(4):455-9.
- 169.** Bocci V. *Ozone: A New Medical Drug*. Springer, Dordrecht, Netherlands. 2011;pp.1-307.
- 170.** Chang J, Lu HS, Chang YF, Wang D. Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells. *Rheumatol Int* 2005;26:142-51.

- 171.** Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone Sci Eng* 2012;34:408-24.
- 172.** Riva-Sanseverino E. The influence of ozone therapy on the remineralization of the bone tissue in osteoporosis. *Ozo Nachrichten* 1987;6:75-9.
- 173.** Bocci V. *Ozone a new medical drug*. Dordrecht. The Netherlands. Springer. 2005;p.75-85.
- 174.** Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy:a clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2:66-70.
- 175.** Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *J Int Med Res* 1994;22:131-44.
- 176.** Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
- 177.** Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:280-4.
- 178.** Van Der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van Den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1811-8.
- 179.** Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS):defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):47-53.
- 180.** Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
- 181.** Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7.

- 182.** Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
- 183.** Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
- 184.** Duruöz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int* 2013;33(11):2717-22.
- 185.** Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
- 186.** Leon Fernandez OS, Viebahn-Haensler R, López Cabreja G, Espinosa IS, Matos YH, Roche LD, et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol* 2016;789:313-18.
- 187.** Özgül A, Peker F, Taşkınatan MA, Tan AK, Dinçer K, Kalyon TA .Ankilozan spondilitte hastalığın yaşam kalitesi ve yaşam alanlarına etkisi. *Arch Rheumatol* 2003;18:82-91.
- 188.** Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci* 2018;25(4):672-9.
- 189.** Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- $\alpha$ , TNF-R1, and TN-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33(5):1223-7.
- 190.** Aslaner A, Çakır T, Tekeli SÖ, Avcı S, Doğan U, Tekeli F, et. al. Medical ozone treatment ameliorates the acute distal colitis in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2016;31(4):256-63.

- 191.** Geng Y, Wang W, Ma Q, Peng LQ, Liang ZH. Ozone therapy combined with sulfasalazine delivered via a colon therapy system for treatment of ulcerative colitis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30(12):2683-5.
- 192.** Altinel O, Demirbas S, Cakir E, Yaman H, Ozerhan IH, Duran E, et al. Comparison of hyperbaric oxygen and medical ozone therapies in a rat model of experimental distal colitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71(3):185-92.
- 193.** Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(4):1786-8.
- 194.** Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
- 195.** Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One* 2017;12(7):e0179185.
- 196.** Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:409-15.
- 197.** Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2012;343:364-6.
- 198.** De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, et al. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:785-813.
- 199.** Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23-31.
- 200.** Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonosopic findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988;27(Suppl 2):95-105.



**201.** Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995;22:2273-8.

**202.** Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995;22:2279-84.

**203.** Çarli AB, Incedayi M. Oxygen-ozone autohemotherapy in sacroiliitis. *Acta Reumatol Port* 2017;42(4):334-5.

## 8-EKLER

### EK-1: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

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

Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

**6** **Yok** | Yarım Saat | 1 Saat | 1,5 Saat | 2 Saat **Çok Daha Uzun**

A. Calin, J. P. Nakache Rheumatology 1999;10:878-882

$$\text{BASDAI SKORU} = \frac{1+2+3+4+\left\{\frac{(5+6)}{2}\right\}}{5} = \text{Hastanın BASDAI Skoru (0-10): } \dots\dots\dots$$

## EK-2: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) Hesaplamasında kullanılan parametreler

1) Geçen hafta boyunca Ankilozan Spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

2) Geçen hafta boyunca uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
0 1 2 saat veya daha uzun

3) Geçen hafta boyunca romatizmal hastalığınızın aktivitesi ortalama olarak ne kadardı?

Hiç aktif değil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Çok aktif

4) Geçen hafta boyunca boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

5) C-reaktif protein (mg/l) veya eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)

### EK-3: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) Hesaplaması

#### ASDAS<sub>CRP</sub>

---

$$0.12 \times \text{Total Bel Ağrısı} + 0.06 \times \text{Sabah tutukluğunun süresi} + 0.11 \times \text{Hasta Global} + 0.07 \times \text{Periferik ağrı/Şişlik} + 0.58 \times \ln(\text{CRP}+1)$$

---

#### ASDAS<sub>ESR</sub>

---

$$0.08 \times \text{Total Bel Ağrısı} + 0.07 \times \text{Sabah tutukluğunun süresi} + 0.11 \times \text{Hasta Global} + 0.09 \times \text{Periferik ağrı/Şişlik} + 0.29 \times \sqrt{\text{ESR}}$$

---

## EK-4: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

Örnek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	5	
1	Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
2	Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
3	Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
4	Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
5	Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
6	Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
7	Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
8	Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
9	Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	
10	Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak	Kolay	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	İmkânsız	

Calin, A., et al. (1994) Journal of Rheumatology, Vol 21, 2281-5

$$\text{BASFI SKORU} = \frac{1+2+\dots+10}{10} = \text{Hastanın BASFI Skoru (0-10): } \dots\dots\dots$$

**EK-5: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)**

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

## EK-6: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

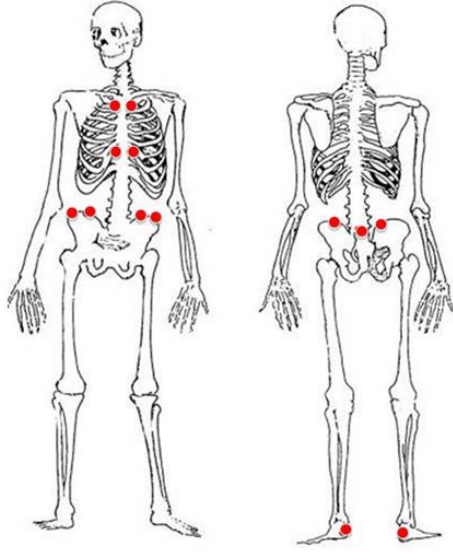
Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan **tek** seçeneği işaretleyiniz.

	Evet	Hayır
<b>1</b> Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2</b> Bazen içimden ağlamak geliyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3</b> Giyinmede zorluk çekiyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4</b> Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5</b> Hastalığımın dolayısı ile uyumak imkânsızdır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6</b> Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7</b> Her zaman yorgunum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8</b> Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9</b> Dayanılmaz ağrım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>10</b> Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>11</b> Evdeki işleri yapmam imkânsız.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>12</b> Kolayca yoruluyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>13</b> Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>14</b> Her zaman ağrım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>15</b> Hastalığımın dolayısı ile çok şey kaçırdığımı hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>16</b> Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>17</b> Hastalığımın moralimi bozuyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>18</b> Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

L C Doward, A Spoorenberg, S A (2003) Cook Ann Rheum Dis 2003;62:20-26

"Evet"lerin sayısı toplanarak skor elde edilir. Yüksek skor hastalığın yaşam kalitesini daha fazla bozduğunu ifade eder.

## EK-7: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES)



- 13 nokta
- Lokalize etmesi kolay
- Evrelendirme yok
- 0 ila 13 arası skor

Kostokondral 1 sağ/sol  
Kostokondral 7 sağ/sol  
Spina iliaka anterior süperior sağ/sol  
Krista iliaka sağ/sol  
Spina iliaka posterior sağ/sol  
Pros. spin L5  
Achilles tendon proks. insersio sağ/sol