



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONSERVATİF TEDAVİ veya ANTi-TNF AJAN TEDAVİSİ
ALAN ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
GASTROİNTESTİNAL YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cüneyt EMREOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Arif KAYA

DENİZLİ-2015



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONSERVATİF TEDAVİ veya ANTI-TNF AJAN TEDAVİSİ
ALAN ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
GASTROİNTESTİNAL YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cüneyt EMREOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Arif KAYA

DENİZLİ-2015

Doç. Dr. Arif KAYA danışmanlığında Dr. Cüneyt EMREOĞLU tarafından yapılan “ Konservatif tedavi veya anti-tnf ajan tedavisi alan ankilozan spondilitli hastalarda gastrointestinal yaşam kalitesinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 24/12/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr. Veli ÇOBANKARA

ÜYE

Doç.Dr. Arif KAYA

ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Yunus UGAN

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
24/12/2015**

**Prof. Dr.
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren, eğitimim boyunca çalışmalarında büyük destek ve katkıları olan, her konuda yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Veli ÇOBANKARA'ya, Tezimin her aşamasında büyük destek veren, bu tez aracılığı ile klinik tecrübelerinden faydalanmamı sağlayan tez danışmanı sayın hocam Doç. Dr. Arif KAYA'a şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince daima yakın destek ve dostluklarını gördüğüm tüm doktor arkadaşlarıma; istatistiksel analizde yardımını esirgemeyen Doç.Dr. Ahmet ERGİN' e; kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Son olarak tüm eğitim sürem boyunca beni yalnız bırakmayarak uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek olan aileme, her zaman bana yol arkadaşlığı yapan çalışmamda bana en büyük desteği veren eşim Yasemin'e ve biricik oğlum Emirhan'a en derin sevgilerimi sunarım.

Dr. Cüneyt EMREOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLO DİZİNİ	vi
GRAFİKLER	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spondiloartropatiler	3
2.2. Ankilozan Spondilit	4
2.2.1 Epidemiyoloji.....	4
2.2.2 Etiyoloji.....	5
a.Genetik Faktörler:.....	5
b.Cinsiyet ve Hormonlar:	6
c.Enfeksiyonlar:	6
d.Sigara:	6
2.2.3 Patoloji	7
2.2.4 Patogenez	7
2.2.5 Klinik	8
2.2.5.1 Kas iskelet sistemi tutulumu	8
a.Bel ağrısı.....	8
b.Kalça ve omuz tutulumu	9
c.Periferal artrit	9
d.Entezit	9
2.2.5.2 Eklem dışı tutulum	10
a.Göz tutulumu.....	10
b.Gastrointestinal tutulum	10
c.Osteoporoz.....	11
d.Spondilodiskit ve omurga kırıkları	11
e.Atlantoaksiyal subluksasyon	11
f. Nörolojik tutulum	12
g. Renal tutulum.....	12
h.Kardiyak tutulum	12
I.Pulmoner tutulum	13

2.2.6 Tanı Kriterleri.....	13
2.2.7 Fizik Muayene Bulguları.....	17
2.2.8 Değerlendirme ve takip	18
2.2.9 Laboratuvar	20
2.2.10 Radyolojik Bulgular	21
2.2.11 Tedavi.....	22
a.Fizik tedavi ve egzersiz	22
b.Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):.....	22
c.Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD):	23
d.Kortikosteroidler:	23
e. Bifosfonatlar:.....	24
f. Biyolojik Ajanlar:	24
g.Cerrahi tedavi	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM	26
3.1 HASTALAR.....	26
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	39
SONUÇLAR	45
6. ÖZET	46
7.ABSTRACT.....	48
KAYNAKLAR.....	50
9.EKLER.....	56
EK1: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ	56
(BASDAI)	56
EK 2: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKS (BASFI).....	57
EK 3: GASTROİNTESTİNAL YAŞAM KALİTESİ İNDEKSİ SKORLAMASI	59

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AS	Ankilozan spondilit
RA	Romatoid artrit
SpA	Spondiloartropatiler
HLA-B27	Human lökosit antijen-B27
TNF- α	Tümör nekroz edici faktör - alfa
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit sedimantasyon hızı
ERAP-1	Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1
PCR	Polimeraz zincir tepkimesi
IL-1	Interlökin-1
IL-6	Interlökin-6
TGF- β	Transforming Büyüme Faktör Beta
Th-17	T-helper 17
IL-17	Interlökin-17
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

MMP-3	Matriks metalloproteinaz -3
Th2	T-helper 2
ASAS	Ankilozan Spondilit Değerlendirme Uluslararası alışma Grubu
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
ALP	Alkalem fosfataz
IgA	İmmüoglobulin A
RF	Romatoid faktör
Anti-CCP	Anti-siklik sitrölinlenmiş peptit
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
ANA	Anti-nökleer antikor
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BASRI	Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire
GIQLI	Gastro-Intestinal Quality of Life Index
EULAR	Avrupa romatizma derneği

MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
COX-2	Siklooksijenaz-2
MTX	Metotreksat
SZP	Salazoprin
ASA	Asetilsalisilikasit
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
VAS	Vizüel Analog Skala
EULAR	The European League Against Rheumatism
ESSG	European Spondyloarthritis Study Group
DMARD	Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
SF-36	Kısa Form 36
SASSS	Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesit Skoru
AAU	Akut Anterior Üveit
AAS	Atlantoaksiyal Subluksasyon
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar.....	20
Tablo 2 : Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Veriler.....	29
Tablo 3 : Demografik Veriler Tüm Gruplar Arasında	30
Tablo 4 : Gruplar Arası İlaç Kullanım Demografik Veriler	31
Tablo 5 : Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubuna Göre GIQLI Skorlarının Dağılımları	33
Tablo 6 : Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Tüm Diğer Parametrelerin Dağılımları.....	34
Tablo 7 : Ankilozan Spondilitli Gruplara Göre GIQLI Skorlarının Dağılımları ...	37
Tablo 8 : Ankilozan Spondilitli Gruplara Göre Tüm Diğer Parametrelerin Dağılımları	37
Tablo 9 : Korelasyon Tablosu	38

GRAFİKLER

Grafik 1 : Kontrol ve AS Hasta Gruplarının GIQLI Skorlarının Dağılımı.....	33
Grafik 2 : AS Hasta Gruplarına Göre GIQLI Skorlarının Dağılımı	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Seronegatif spondilartropatiler; özellikle aksiyel iskeleti etkileyen ve ilerleyici spinal ankiloza yol açan kronik inflamatuvar hastalıklardır. Hastalığın prototipi Ankilozan Spondilit'tir (AS). Diğer klinik tipleri reaktif artrit, psöriatik artrit, enteropatik artrit ve sınıflandırılmamış spondilartrittir (1). AS'de hastalık başlangıcı genellikle ikinci veya üçüncü dekadadır ve erkeklerde risk daha fazladır. Etnik gruplar içindeki prevalansı HLA (human lökosit antijen)-B27 geni sıklığıyla ilişkilidir, çünkü AS hastalarının %90'ında HLA-B27 pozitif olarak saptanır (2).

AS hastalarının %60'a yakınında ileokolonoskopide makroskopik ve mikroskopik subklinik inflamasyon görülmüştür (3,4). Kolonoskopiyle tespit edilen bu lezyonların az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür, AS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır (5). Sınıflandırılmamış SpA hastalarının üçte ikisinde histolojik olarak barsak inflamasyonu bulunur ve bu durum Crohn hastalığında görülen inflamasyon ile immünolojik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

AS hastalarında hem ilaç tedavilerinin yan etkileri hem de hastalık ile ilişkili olarak gastrointestinal sistemde tespit edilebilen inflamatuvar hadiselerden dolayı; çeşitli gastrointestinal yakınmaların görülmesi seyrek değildir. Bu çalışmada; AS hastalarının gastrointestinal yaşam kalitelerinin ve almakta oldukları konvansiyonel tedavi veya TNF- α sitokininin etkisini bloke eden ANTI-TNF ilaçların hastaların gastrointestinal yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) , C-reaktif protein (CRP) düzeylerini ve tam kan sayımı gibi laboratuvar tetkiklerini inceledik. Ayrıca AS'li hastalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) sınıflandırılması kullanıldı.

Fonksiyonel değerlendirme için Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir. Bu indekslerin Türkçe sürümlerinin geçerlilik ve güvenilirlikleri

gösterilmiştir (4-6). Bunların yanında hasta bireyin genel olarak kendi hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesinin ve fonksiyonel düzeyin en önemli klinik belirteçleri olduğu ortaya çıkmıştır (10).

Hastalara ayrıca 5 alt grup içeren 36 sorudan oluşan Gastrointestinal Yaşam Kalite İndeksi (Gastrointestinal Quality of Life - GIQLI) anketi uygulandı. GIQLI, gastrointestinal sistemle ilgili hastaların yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. Konservatif tedavi alan, biyolojik ajan tedavisi alan ve yeni tanı konulmuş tedavi almayan Ankilozan Spondilitli hastaların hastalık aktiviteleri ile tedavi seçenekleri ve gastrointestinal yaşam kalitesi değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler (SpA); artrit (aksiyel ve periferik) ve eklem dışı (üveit, entezit, sedef ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tutulumunun olduğu ve bu bulguların birbiriyle ilişkili olduğu bir hastalık grubudur. Bu grup hastalıklar, ailesel birlikteliği, romatoid faktör yokluğu ve insan lökosit antijeni HLA-B27 ile olan ilişkisiyle karakterize edilmektedir (11).

SpA'lar;

- Ankilozan Spondilit
- Psoriyatik artrit
- Reaktif artrit
- Enteropatik artrit
- Juvenil SpA
- Sınıflandırılmayan SpA olarak sınıflandırılmaktadır (6).

Spondiloartropatilerin ortak özellikleri:

- Romatoid faktör negatifliği
- Subkutan nodül yokluğu
- Sakroiliit/ Spondilit
- İnflamatuvar periferik artrit

-Eklem dışı bulgular [Entesopati, Oküler inflamasyon, (konjunktivit, anterior üveit vb.) ürogenital veya gastrointestinal infeksiyonlar, deri değişiklikleri (psoriatik deri, tırnak değişiklikleri, eritema nodozum), ağız, intestinal ve ürogenital ülserasyonlar, tromboflebit, pyoderma gangrenozum]

-HLA B27 ile ilişkili ailesel yatkınlıktır (12).

2.2. Ankilozan Spondilit

AS, klinik tabloda bel ağrısı ve tutukluğun hakim olduğu, radyolojik olarak spinal inflamasyon ve sakroiliit ile kendini gösteren, sakroiliak eklem tutulumu ve asimetrik periferik oligoartrit ile karakterize edilen seronegatif spondiloartropatilerin prototipi olarak kabul edilmektedir (13).

2.2.1 Epidemiyoloji

SpA grubu hastalıkların prevalansı %0,5 - %1,9 arasındadır. SpA'ların en geniş alt grubu olan AS'nin prevalansı, HLA-B27'nin toplumdaki sıklığına göre değişmekle birlikte, %0,1-%1,4 arasındadır (14). AS, hastaların %10'unda on yaşın altında, %5'inde 50 yaşın üzerinde ortaya çıkar. İnsidans oranları 15 yaş civarında artmaya başlar, 20'li yaşların başında zirve yapar, 35 yaştan sonra azalmaya başlar (15).

AS hakkında dünyada yapılmış az sayıda insidans çalışması olmakla birlikte insidans coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika' da, İskandinavya'da, Akdeniz çukurunda, Japonya'da, yapılan insidans çalışmalarında insidansın, Kuzey Amerika' da; 6,6 ve 7,3/100000, İskandinavya'da; 6,3ve 5,8/100000, Akdeniz çukurunda; 1,5/100000 ve Japonya'da Akdeniz çukuruna göre çok daha düşük olduğu görülmüştür(15). Erkeklerde insidansın kadınlara göre 3–5 kat fazla olduğu görülmektedir. Kadınlarda görülen hastalık daha hafif seyrettiğinden hastalığın daha ağır ve progresif seyrettiği erkeklere kıyasla tanı daha geç konulmaktadır (15). İnsidans oranları gibi prevalans oranları ve HLA-B27 varlığı da coğrafi bölgelere ve etnik guruplara göre değişiklik gösterir.

Hastalığa global olarak bakıldığında HLA-B27 sıklığı Papua Yeni Gine'nin yüksek bölgelerinde yaşayan Pawaia kabilesinde %53, Kanada'nın batısında yer alan Queen Charlotte adalarındaki Haida yerlilerinde %50, Rusya'da Çukotka yarımadasındaki Çukçiler ile Sibiryada Eskimolarında (%40) saptanmıştır (16). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada prevalansın erkeklerde %0,54 ve kadınlarda %0,44 olduğu görülmüştür (17). ABD'de prevalans %0,4, Avrupa'da; Finlandiya ve Macaristan'da sırasıyla %0,15 ve %0,23 değerleri saptanırken, Norveç'te %1,8 olarak saptanmıştır (16,18,19).

2.2.2 Etiyoloji

Ankilozan spondilitin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, hormonal nedenler ve enfeksiyonların etyolojik rolleri tartışılmaktadır (20).

a.Genetik Faktörler:

Ankilozan spondilitin genetik yapısı, hastalığın yüksek kalıtım oranı fark edilince araştırmalar için çekici olmuştur. AS hastalarının %90'ı HLA-B27 geni taşımaktadır (2). Sınıf 1 major histokompatibilite kompleks (MHC) alleli olan HLA-B27 ve ilişkili allellerin AS için temel genetik risk unsuru olduğu bilinmektedir. HLAB-27 ile AS ve diğer spondilartrit hastalık gelişimi arasındaki ilişki net olarak bulunamamıştır; fakat "artrojenik peptid" hipotezine göre HLA-B2705 gen ürünleri ile Klebsiella pneumonia'nın çeşitli komponentlerine karşı gelişen antikorlar arasında direkt çapraz tepkiler vardır. HLA B2705'in yapısında Klebsiella'daki nitrojenaz redüktaza benzer 6 aminoasit vardır. AS'li hastalarda sağlıklılara kıyasla daha fazla anti-klebsiella antikorları saptanmaktadır (21). HLA'nın tüm subtipleri AS ile ilişkili değildir, özellikle hastalıkla ilişkilendirilen subtipleri HLA-B2702*, HLA-B2704*, HLA-B2705*, HLA-B2706* olarak sayılabilir. HLA-B27 geni transfer edilmiş farelerde spontan olarak sakroileit, kolit, periferik artrit ve diğer karakteristik lezyonlar gelişebilir (22). AS ve HLA-B27 arasında her ne kadar güçlü birliktelik olsa da yapılan çalışmalar, diğer birçok genin hastalığın predispozisyonunda ve fenotipinde etkili olduğunu göstermektedir (23). Ayrıca endoplazmik retikulum

aminopeptidaz-1 (ERAP1) kodlayan kromozom 5q15 ve IL-23R kodlayan kromozom 1p31.3 genlerindeki polimorfizmin de AS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23,24).

b.Cinsiyet ve Hormonlar:

AS hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aks fonksiyonlarında belirgin olarak bozulma görülmez. Buna rağmen, ölçülen kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerin bozulduğu saptanmıştır. Bu da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve immunsupresif ilaçların yan etkisine bağlanmıştır.

AS, erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının nedeni bilinmemekle birlikte hormonların immün sistem üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (25). Romatoid artrit (RA)'te gebelikte hastalık aktivitesi tüm trimesterlerde azalırken, AS'de son trimesterde azalmaktadır. AS'de postpartum alevlenme hastaların %60-90'ında 6 ay içinde gelişir (26).

c.Enfeksiyonlar:

AS etiopatogenezinde araştırılan bakteriyel ajanlardan biri Chlamydia trachomatis'tir. 1953'te Romanus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 114 AS hastanın 102'sinde kronik prostatit saptanmıştır. Bu çalışmalar nedeniyle, 1960 yılında kronik ürogenital enfeksiyonlar ve AS arasında kesin nedeni bulunamayan bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür(26). Daha sonra yapılan araştırmalarda, AS hastalarının serolojik testlerinde artmış C.trachomatis kaynaklı ürogenital enfeksiyon tespit edilmiştir (28,29). Ancak diğer bir çalışmada ise, sağlıklı kontroller ve AS hastalarının idrar örneklerinde PCR (polimeraz zincir tepkimesi) ile C.trachomatis taranmış ve anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (30).

d.Sigara:

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde AS hastalarında yapılan geniş ölçekli çalışmalarda sigara içmenin hastalık aktivitesini ve radyolojik progresyonu arttırdığı saptanmıştır, fakat bunun mekanizması henüz bilinmemektedir (31).

2.2.3 Patoloji

Sakroileit AS'nin en erken bulgusudur. Erken dönemde subkondral granülasyon dokusu lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve kondrositler içermektedir. Düzensiz kenarlı erozyonlar, eklemde skleroz, fibrokartilaj rejenerasyonu ve ossifikasyon gerçekleşir. Son olarak sakroiliak eklem total olarak ankiloze olmaktadır.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, AS hastalarının sakroiliak eklemlerinden yapılan açık biyopsi sonuçlarında, CD3+ T hücreleri ve CD68+ makrofajlarının baskın hücre olduğu gözlenmiştir. TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) inflamatuvar doku ve çevresinde saptanmıştır. Transforming büyüme faktör beta (TGF-beta) ise ilerlemiş olgularda bulunmuştur (32). Diğer bir çalışmada ise, T-helper 17 (Th17) yolağındaki sitokinleri üreten interlökin 17 (IL-17)+ nötrofillerin subkondral kemikte sayıca fazla olduğu tespit edilmiştir (33).

2.2.4 Patogenez

AS'nin patogenezinin immün bağıntılı olduğu düşünülse de otoimmünite ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Anti-TNF ajanlarla etkin tedavi AS immünpatogenezinde TNF- α 'nın önemini işaret etmektedir. Diğer önemli bulgu da Th17 T hücreleri ve sitokinlerinin hastalıktaki öncelikli yeridir.

AS'de görülen periferik sinovit nötrofil, CD68 ve CD163 eksprese eden makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri ile karakterizedir. Hücre yüzeyinde ICAM-1 (hücreler arası adezyonmolekülü-1), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), MMP-3 (matriks metalloproteinaz -3) ekspresyonu artmıştır (34).

AS hastalarında HLA-B27 pozitif veya negatif kontrollere göre T helper 2 (Th2) sitokini olan interlökin-4 (IL-4) açısından bir fark olmamasına rağmen IL-10+/CD8+T hücre yüzdesi daha yüksektir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, AS hastalarının kolon lamina propia lenfositlerinde de benzer bulgular mevcut olup, AS'nin Th2 sitokin yanıtında bozulmayla karakterize olduğunu ortaya koymaktadır

(35).

2.2.5 Klinik

AS geç adölesan veya erken erişkinlerde görülür; ortalama yaş 23 olup 40 yaş üzerinde %5 oranında gözlenir. AS'nin karakteristik bulgusu inflamatuvar karakterde bel ağrısıdır. Bu ağrı sinsi karakterde olup 3 aydan uzun süren kalça ağrısı şeklinde ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar karakterli bel ağrısına 30 dk ve üzerinde seyreden sabah tutukluğu eşlik etmekte, ağrı NSAİİ ile hafiflerken istirahat ile artmaktadır (36-39).

Inflamatuvar bel ağrısının mekanik bel ağrularından ayırımının dikkatli yapılması gerekmektedir. Bu nedenle modifiye Berlin Kriterleri belirlenmiştir.

- i) Gezici gluteal ağrının bulunması,
- ii) 30 dk süren sabah tutukluğu olması,
- iii) hareketle ağrıların hafiflemesi,
- iv) gecenin ikinci yarısında bel ağrısıyla uyanmak.

Yukarıdaki 4 klinik kriterden 2'si eşlik ettiğinde duyarlılık %70,3, özgünlük %81,2 olduğu saptanmıştır (40).

2.2.5.1 Kas iskelet sistemi tutulumu

a.Bel ağrısı

AS 'li hastaların çoğunda ilk belirti bel ağrısıdır. Bu ağrının özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az üç ay boyunca devam etmesi, gece 02.00-05.00 arasında, sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle ve hareketle azalmasıdır. Ağrının 48 saat içerisinde antiinflamatuvar ilaçlara cevap vermesi inflamatuvar karakterde olmasının önemli göstergesidir. Ağrıya tutukluk eşlik eder. Sabah tutukluğu üç saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ve tutukluğunu ayırt edemeyebilirler. Bu ağrının 40 yaşından önce başlaması, pozitif aile hikayesi olması, HLA-B27 pozitifliği, inflamatuvar bel ağrısının SpA ile ilişkili olduğunu gösteren önemli bulgulardandır. Bazen ilk semptom akut anterior üveit ya da entezit gibi ekstraspinal bölgelerden kaynaklanabilir. Bu özellikle çocuklukta başlayan hastalıkta gözlemlenir. Boyun ağrısı ve tutukluğu, ilerlemiş hastalığın

bulgusu iken genellikle kadınlarda görülür (41).

b.Kalça ve omuz tutulumu

Omuz ve kalçalar aksiyal eklem olarak kabul edilir ve hastaların %50'sinde tutulur. Kalçalarda fleksiyon deformitesi ve ardından kalçanın destrüksiyonu gerçekleşebilir. Yetişkinlerde kalça tutulumu daha ağır bir hastalığın belirtecidir. Juvenil başlangıçlı AS'de kalça tutulumu ve kalça artroplasti ihtiyacı prevalansı daha fazladır. Omuzlarda eklem aralığı daralması, osteoporoz ve ankiloz ile sonuçlanan humerus başı supero-lateral kısmında eroziv değişiklikler gelişebilir. Ayrıca kronik rotator manşon yırtıkları da görülebilir (6).

c.Periferal artrit

AS'de periferal artrit nadir görülür. Görüldüğü zaman ise ağırlıkla alt ekstremiteleri etkileyen asimetrik oligoartrit olarak ortaya çıkar. Erken hastalık seyrinde ortaya çıkması daha ağır bir hastalığı öngörür. Kadın ve juvenil başlangıçlı AS'de daha sıktır (6).

d.Entezit

Entezis tendon, fasya, ligament veya kapsülün kemiğe yapışma yeridir. Entezit ise ligament, tendon, aponöz, anulus fibrozis ve eklem kapsülünün başlangıç ve yapışma yerinde inflamasyon olmasıdır ve SpA'ların karakteristik özelliğidir (43). İnflamasyon, alt ekstremitelerde daha sık olmak üzere, herhangi bir entezis bölgesinde oluşabilir. Özellikle Aşil tendonu ve plantar fasyada görülür. Entezitlerin patolojik incelemelerinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyon görülür. Entezit'e yakın bölgelerde bursit ve sinovit de gelişebilir. (44).

2.2.5.2 Eklem dışı tutulum

a.Göz tutulumu

Üvea'nın anterior kısmı iris ve silier cisimden oluşurken, arka kısmı koroidden oluşur. Üvea'nın anterior kısmının inflamasyonu anterior üveit veya iritis olarak bilinir. Yakında bulunan silier cisim de de inflamasyon olursa buna iridosiklit denir. Akut anterior üveit (AAU) AS'de görülen tipik üveittir.

AAU, AS hastalarının %25-40'ında görülür. Bunların %90'ı HLA-B27 pozitifdir. Tekrarlayıcı tek taraflı AAU olan hastaların %50'si SpA hastasıdır. AAU, erkeklerde daha siktir, kadınlarda ise gebelikle birlikte görülme oranı artar. Tipik olarak; aniden gelişen, kendi kendini sınırlayıcı ve tekrarlayıcı olma eğilimindedir. Kızarıklık, ağrı, bulanık görme, artmış gözyaşı salgısı, fotofobi ve miyozis AAU semptomları arasındadır. Tanı genelde biomikroskop muayenesi ile doğrulanır. Biomikroskop muayenesi ayrıca tedavi yanıtını takip etmekte de kullanılır (44).

AAU prognozu iyi seyirlidir ancak zamanında müdahale edilmezse sineşilere ve neticesinde katarakt ile maküla ödemeine neden olabilir. AAU, AS ile daha sık görülse de özellikle İBH da olan hastalarda gelişen posterior üveit daha kötü seyirlidir (6).

b.Gastrointestinal tutulum

AS hastalarının %60'a yakınında ileokolonoskopide makroskopik ve mikroskopik subklinik inflamasyon görülmüştür (3,4). Kolonoskopiyle tespit edilen bu lezyonların az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür, AS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır (5). Andiferansiye SpA hastalarının üçte ikisinde histolojik barsak inflamasyonu bulunur ve bu durumun Crohn hastalığında görülen inflamasyon ile immünolojik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

c.Osteoporoz

Sindesmofit oluşumu ve ligament kalsifikasyonları yalancı kemik mineral yoğunluğu yarattığı için dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) yerine kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilir. AS hastalarının yarısında osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir. AS'de osteoporoz etiyojisi tam olarak anlaşılmanıştır ancak tedavi etkenleri ve azalmış mobilite buna neden olabilir (6).

d.Spondilodiskit ve omurga kırıkları

AS'nin nadir görülen komplikasyonlarının biri de Andersson lezyonu olarak adlandırılan spondilodiskittir. Genelde torasik ve lomber bölgede olmakla birlikte servikal spondilodiskit de bildirilmiştir. Birden çok seviyede görülebilir. En sık bulgusu etkilenen seviyede ağrı ve hassasiyettir. Hiçbir bulgu vermeyebilir ve rastlantısal olarak radyografik incelemelerde rastlanabilir. Lezyonların histolojisi hastalığın süreci ile ilişkili olarak değişir.

İnflamatuvar fazda belirgin lenfosit infiltrasyonu varken, iyileşme fazında reaktif yeni kemik oluşumu görülür. İleri seviyeli lezyonlarda hemorajili psödoartroz, fibröz doku, kallus oluşumu ve yakındaki omurda skleroz görülür.

Omurga sertliği ve osteoporoz nedeniyle AS hastalarında önemsiz düşmeler bile önemli sonuçlar doğurabilir. AS'de vertebra kırıkları prevalansı %4 ile %18 arasında tespit edilmiştir. En sık servikal bölgede, ikinci en sık ise torakolumbar bileşkede görülür. Hafif duyu kaybından tetraplejiye varan çeşitli omurilik yaralanmaları görülebilir (6).

e.Atlantoaksiyal subluksasyon

AS hastalarının %2'sinde, omurilik basısı bulguları ortaya çıkan ve çıkmayan, spontan atlantoaksiyal subluksasyon (AAS) görülür. AAS multifaktöriyel olabilir ve nedenleri odontoid çevresinde ilerleyici pannus veya kalsifikasyon sekelinin transvers ligamenti hasarlaması, bölgede inflamatuvar lezyonlar (servikal omurga osteoartriti, atlantodental sinovit, dens ve çevresindeki ligamentlerin erozyonları) ve

fiziksel stres (torakal omurganın kifozu ve C1-C2 seviyelerinde başın ağırlığı) olarak sıralanabilir (6).

f. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum çoğunlukla omurga fraktürü, atlantoaksiyal sublüksasyon veya kauda ekina sendromu sonucu ortaya çıkar. Kauda ekina genelde hastalığın aktif olmadığı geç dönemde ortaya çıkar. AS'de kauda ekinanın nörolojik bulguları sık görülür. Sfinkter bozukluğu gelişmeden önce duyuşsal, motor ve refleks kayıpları görülür. Hastaların yaklaşık yarısında nörojenik kökenli olduğu tahmin edilen bacak ve rektum ağrıları görülür. Patofiyolojisinde dural ektazi ve yavaş gelişen nörolojik defisitlere neden olan araknoidit ve kronik inflamasyon olduğu düşünülüyor. Başka bir olası mekanizma ise tekal sakın komplians ve genişleyebilme yeteneğinde azalma sonucu biriken beyin-omurilik sıvısının basıncı ile genişlemesi ve potansiyel sinir kökü hasarı yaratmasıdır (6).

g. Renal tutulum

Renal tutulum AS'de sık rastlanan bir durum değildir. Sekonder renal amiloidoz (AA tipi), non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) nefropatisi ve glomerülonefrit olarak ortaya çıkabilir. Renal amiloidoz en sık görülen böbrek tutulum şeklidir ve AS hastalarının %4-9'unda görülür. Genelde uzun süreli hastalığın komplikasyonu olarak görülür ve periferik eklem tutulumu, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH=eritrosit sedimentasyon hızı) ve hipergammaglobulinemi ile ilişkilidir. AS'de IgA nefropatisi de tanımlanmıştır ancak prevalansı belli değildir. NSAİİ nefropatisi genelde NSAİİ tedavisinin başlangıcından birkaç hafta ile birkaç ay sonrasında görülür ve ilaçların kesilmesi ile düzelme eğilimindedir (6).

h.Kardiyak tutulum

Uzun süre takipli AS hastalarının %9'unda tipik olarak aortit, aortik regurjitasyon ve iletim anomalileri görülür. Bunların dışında, nadir olmakla birlikte, perikardit, kardiyomiyopati ve mitral valv hastalığı da görülebilir (45).

I.Pulmoner tutulum

AS; göğüs duvarında fiksasyon, göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ve akciğer parankim hastalıklarına neden olabilir. Akciğerdeki esas değişiklikler apikal fibrobüllöz değişiklikler, interstisyel akciğer hastalığı, plevral kalınlaşma ve efüzyondur(45,46). Apikal fibrobüllöz hastalık, AS' de çok sık görülmeyen bir ekstraspinal komplikasyon olmasına karşın en fazla görülen pulmoner komplikasyondur. Genellikle asemptomatiktir, daha çok bilateraldir ya da tek taraflı olabilir (49).

2.2.6 Tanı Kriterleri

AS' nin prototip olduğu spondiloartropatiler grubunun radyolojik bulgusu tanıda yardımcı olan sakroiliittir. Tanı ve sınıflandırmaya yönelik çeşitli kriterleri içine alan bazı klinik tanı setleri oluşturulmuş olup, bunlar Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri de dahil olmak üzere yıllar boyunca geliştirilmiştir (50).

İlk olarak 1961'de Roma daha sonra 1966'da New York ve 1984' de Modifiye New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir. 1973 yılında ise Brewerton ve Schlosstein, HLAB27 ile hastalık ilişkisini göstermişlerdir (51).

Uluslararası Spondiloartrit Derneği (ASAS), uluslararası çalışma grubunda, yapısal değişiklikler omurgada gelişmeden önce SpA' nın tanınmasını sağlayacak yeni bir dizi tanı kriterleri önermiştir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değişiklikleri yeni sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir ve erken aksiyel SpA tanısında önemli bir araç olarak kabul edilmiştir (52).Bu kriterler hem aksiyel SpA, hem de periferik SpA için geliştirilmiştir. Radyolojik bulguların yokluğunda, hastanın HLA-B27 pozitifliği ve SpA' nın karakteristik özelliklerinden ikisi varsa SpA tanısı konur. Diğer yandan, çok uzun sürecek olan tipik radyolojik değişiklikler gelişmeden MR görüntülemeyle sakroiliitin gösterilmesi erken tanıyı sağlar. Bu ölçütlerin diğer bir avantajı da önceki mevcut setler ile karşılaştırıldığında, sınıflandırılmayan SpA' sını olan hastalarda

uygulanabilir olmasıdır. ASAS kriterlerinin duyarlılığı % 79.5, özgüllüğü % 83.3' tür (53).

Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri:

1. Klinik Kriterler:

- Egzersiz ile düzelen ve istirahat ile geçmeyen 3 aydan daha uzun süreli bel ağrısı ve tutukluk.

-Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması.

-Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre azalma.

2. Radyolojik Kriter:

- İki taraflı evre 2-4 veya tek taraflı evre 3-4 sakroiliit.

Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konur(52).

Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri:

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda;
Görüntülemelerde sakroileit + ≥ 1 SpA bulgusu veya HLA-B27 + ≥ 2 SpA bulgusu

SpA bulguları:

•inflamatuar bel ağrısı

•Artrit

•Entezit (topuk)

- Üveit
- Daktilit
- Psoriyazis
- Crohn/kolit
- NSAİİ 'lere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- CRP yüksekliği

Görüntüleme de sakroiliit:

- MRG' de SpA ile ilişkili aktif (akut) inflamasyon
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Aksiyal Spondiloartritler için ASAS Sınıflama Kriterlerinde Kullanılan Değişkenlerin Tanımlamaları:

İnflamatuvar bel ağrısı: 5 parametreden 4'u mevcut ise:

1. Başlangıç yaşı < 40 yaş
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme

4. İstirahat ile düzelme olmaması

5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelme)

Artrit: Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut aktif sinovit

Aile öyküsü: Aşağıdakilerden herhangi birisinin birinci veya ikinci derece akrabalarında olması: 1. Ankilozan spondilit, 2. Psöriyazis, 3. Üveit, 4. Reaktif artrit, 5. İnflamatuvar barsak hastalığı.

Psoriyazis: Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut psoriyazis

İnflamatuvar barsak hastalığı: Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut Crohn/Ülseratif kolit

Daktilit: Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut daktilit

Entezit: Topuk enteziti: Aşil tendon veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde muayene ile spontan ağrı veya hassasiyetin geçmişte olmuş veya halen mevcut olması

Anterior üveit: Oftalmolog tarafından tanı konulmuş, geçmiş veya halen mevcut anterior üveit

NSAİİ iyi yanıt: Tam doz NSAİİ alımından 24-48 saat sonra bel ağrısının tamamen düzelmesi veya azalması

HLA-B27: Pozitif sonuç

Artmış CRP: CRP' yi arttıran diğer nedenler dışlandığında bel ağrısı ile beraber CRP yüksekliği

X-Ray' de sakroiliit: Modifiye New York kriterlerine göre çift taraflı evre 2-4, tek

tarafli 3-4 sakroiliit

MRG' de sakroiliit: Kesin kemik iliği ödemi/osteoit ile birlikte olan sakroiliak eklemlerin akut inflamatuvar lezyonları (53, 54).

2.2.7 Fizik Muayene Bulguları

AS'nin tanı ve takibinde sakroiliak eklemleri ve tüm omurgayı içeren ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılmalıdır. Sakroiliak eklem değerlendirmesinde sakroiliak ve pelvik kompresyon, Gaenslen, Mennel ve Faber testleri yapılabilir. Sakroiliit varlığına rağmen bu testler negatif olabilir ve sakroiliit için spesifik değildirler (55).

Erken dönemde spinal mobilitedeki azalma, kemik ankilozdan daha çok aksiyel iskeletin inflamasyonuna eşlik eden paravertebral kas hassasiyeti ve tutukluğuna bağlıdır (51). AS hastalarında spinal mobilite Modifiye Schober Testi ile değerlendirilir. Bu test için Spina İliaka Posterior Superior hizasının (takriben Venüs gamzelerinden geçen hat) 5 cm altı ve 10 cm üstü işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden öne doğru eğilir, işaretlenen bu 15 cm'lik mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilir. 5 cm' den az miktardaki artış, spinal mobilitede azalmayı gösterir (56).

Ayrıca, dizler ekstansiyondayken hastanın mümkün olduğunca öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' ölçümü ile de spinal mobilite değerlendirilebilir. Servikal omurganın tutulumu, 'çene göğüs mesafesi' ya da 'tragus duvar mesafesi' ölçümü ile saptanabilir. Hastalık ilerledikçe tüm düzlemlerde spinal mobilite progresif olarak azalır ve postür bozuklukları ortaya çıkar. Lumbal lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Eğer kalça eklemleri de tutulmuşsa zaman içerisinde fleksiyon kontraktürleri gelişir(51,55).

Göğüs ekspansiyonu, 4. interkostal aralık seviyesinden yapılan göğüs çevresi ölçümüyle belirlenir, yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte inspiryum ve ekspiryum sırasındaki farkın 5 cm altında olması anlamlıdır (57).

2.2.8 Değerlendirme ve takip

Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde en etkili yöntem görsel analog ölçektir (visual analog scale=VAS) (58). Omurga hareketinin değerlendirilmesinde goniometre, spondilometre, inklinometre, arthrospinometer gibi gereçlerden yararlanılabilsede bu gereçlerin uygulama ve standardizasyon güçlüğü nedeniyle kliniklerde uygulanan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, parmak ucu-fibula başı uzaklığı, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir (59). Göğüs ekspansiyonunda 2,5 cm'nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılır, ancak yaşla azalma gösterir ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma bulunur. Klinik değerlendirme yöntemleri değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş olup, tedaviye yanıtı duyarlı oluşu nedeniyle aksiyel tutulumun değerlendirilmesinde uygun bir yöntemdir (60).

Omurga hareket ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada modifiye Schober, el-yer uzaklığı ve servikal rotasyonun hastalık ile ilişkili değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu saptanmıştır (61).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. Bunlar yorgunluk, omurga ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığı ölçümleridir (62). Hızlı bir şekilde tamamlanabilen bu indeks değişime duyarlılık ve tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (63).

Fonksiyonel değerlendirme için Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir. Bu indekslerin Türkçe sürümlerinin geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (7-9). Bunların yanında hasta bireyin genel olarak kendi hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesinin ve fonksiyonel düzeyin en önemli klinik belirteçleri

olduğu ortaya çıkmıştır (10).

Entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirmesi için Maastricht AS Entesit Skoru (MASES) adı verilen geçerli ve güvenilir bir ölçek tanımlanmıştır. Bu lek ile 1. ve 7. kostokondral eklem, anterior superior ve posterior superior iliak spinalar, iliak krista, topukta aşıl yapışma yeri çift taraflı olarak ve 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir (68).

Radyografik değerlendirme için Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığında en uygun değerlendirmenin M-SASSS olduğu saptanmıştır (69). Ancak BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tedavi etkinliğinin görüntüleme ile takip edilmesi ve inflamasyon değerlendirilmesinde MRG ve ultrasonografinin radyografik incelemeden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (70,71). MRG radyolojik olarak tespit edilebilen bir değişiklik oluşmadan önce inflamasyonu gösterir (72).

Genel yaşam kalitesi ölçmek amacıyla pek çok hastalıkta kullanılan Kısa Form (Shortform) 36 (SF-36), Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), ve EuroQoL bozukluk ve yeti yitimi üzerine yoğunlaşmış ölçeklerdir. AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek için AS Yaşam Kalitesi Anketi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire- ASQoL) geliştirilmiştir (73).

Hastaların yaşam kalitesi ile beraber duygu durumlarını değerlendirmede Beck depresyon leği kullanılmıştır. Bu lek kronik hastalıklara bağlı duygu durum bozukluğu ve depresyonun derecelendirilmesinde kullanılan bir ölçektir. Beck depresyon leğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik alışması Hisli tarafından yapılmış ve Türk toplumunda kullanımı uygun bulunmuştur (68). Test 21 tanımlayıcı cümle ile depresif semptomları sorgulamaktadır.

Tablo 1: Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar

Konjenital omurga deformiteleri
Dejeneratif Disk Hastalığı
Nükleus Pulposus Herniasyonu
Görüntülemelerde Heterotopik Osifikasyon
Görüntülemelerde Diffüz İdyopatik Skeletal Hiperostoz
Kifoz
Alt Servikal Omurga Kırıkları ve Dislokasyonları
Lumbar Disk Hastalığı
Lumbar Omurga Kırıkları ve Dislokasyonları
Lumbar Spondiloz
Osteoartrit
Osteofibroz Displazi
Psöriatik Artrit
Reaktiv Artrit
Servikal Omurga Tutulumu olan Romatoid Artrit
Spinal Stenoz
Spondilolistezis, Spondilolizis ve Spondilozis
Torasik Omurga Kırıkları ve Dislokasyonları

2.2.9 Laboratuvar

AS için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. İnflamasyonun değerlendirilmesinde genellikle ESH ve CRP'den faydalanılır, fakat bu testler AS hastalarının %50'sinden azında normal değerinden yüksektir. AS hastasında ESH ve CRP yüksekliği olması hastalık aktivasyonu lehine olsa da spesifik bir test olmadığından klinik korelasyon gereklidir (69). AS'de birçok potansiyel biyomarker üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar serum matriks metalloproteinaz-3 (sMMP-3), serum IL-6, serum vasküler endotelial growth faktör (VEGF), serum kartilaj glikoprotein-39, serum C2C neoepitop, serum agregan 846 epitop, idrar piridinolin ve deoksipirinidolin ve idrar C-terminal telopeptit-1'i içerir (75,76). Bunlardan bazıları tanısal belirleyici olarak çalışılmakta, bir kısmının ise AS hastalık aktivitesine bağlı

doku yıkımı sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

HLA-B27 geni hastaların %90'nda mevcuttur. Hastalarda kronik hastalık anemisi görülebilir. Aktif hastalığı olanlarda serum alkalin fosfataz (ALP) değerleri artış gösterebilir. Serum immünglobulin A (IgA) artışı yaygın görülen bulgudur. Romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrülün peptit (anti-CCP) ve anti-nükleer antikor (ANA), eşlik eden bir hastalık olmadıkça veya anti-TNF tedavi sonrası oluşması dışında genellikle negatiftir. AS hastalarında periferik eklemlerdeki eklem sıvısı nonspesifik inflamatuvar karakterdir (72,73).

2.2.10 Radyolojik Bulgular

Standard sakroiliak grafide saptanabilen subkondral kemikte erozyon ve skleroz en erken bulgulardır. Lezyonlardaki ilerleme genellikle simetriktir. Sakroileitte radyolojik değerlendirme, eklem kenarlarının flulaşması, jukstraartiküler skleroz, eroziv değişiklikler ve daralma derecesine göre aşağıdaki gibidir;

Grade 0: normal,

Grade 1: kuşkulu,

Grade 2: minimal,

Grade 3: orta dereceli sakroileit, ve

Grade 4: ankiloz

Hastalık lomber lordozda ve torakal kifozda artışa neden olmaktadır. Anulus fibrozusun yüzeysel tabakasının ossifikasyonu ve vertebra köşelerinde oluşan sindesmofitler nedeniyle “bambu kamışı” görünümü direkt grafide saptanabilmektedir (74).

Sakroileit tanısı için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) en uygun görüntüleme yöntemidir. MRG direkt grafide normal sakroiliak görünümü olan pre-radyografik AS hastalarının saptanmasında yardımcı olabilir. Aktif sakroileit bulgularından olan kemik iliği ödemi T-2 sekansı ve gadolinyum sonrası T-1 sekansında; kemik erozyonları, sklerozis, ankiloz ve periartiküler yağ birikimi gibi kronik hastalık bulguları ise T-1 sekansında saptanmaktadır. Aksiyel AS hastalarında MRG sensitivitesi %70, spesifitesisi %75 olarak bulunmuştur (74,79).

Bilgisayarlı tomografi kemik iliği ödemi saptayamaz, fakat kemik erozyonlarını ve eklem aralığı değişikliklerinin gözlenmesinde MRG'dan daha üstündür. Ayrıca klastrofobi, metalik implant gibi MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilir (76).

2.2.11 Tedavi

AS'de hastalığı kesin olarak tedavi edici ilaç yoktur. Her kronik hastalıkta olduğu gibi AS'de de hasta eğitimi hastanın hastalık bulgularını, seyrini ve tedavisi öğrenmesi için önemlidir. Tedavi farmakolojik, cerrahi ve fizik tedaviden oluşur. Tedavinin hedefi ağrıyı en alt seviyede tutmak ve hareket etme yetisi ile fonksiyonel becerileri en üst seviyede tutmak olmalıdır. Bunun için uygun medikal tedavinin yanında egzersiz programları da tedaviye eklenmelidir. Günlük egzersiz uygulamaları belirtileri azaltır, hareketliliği korur ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Genellikle, inflamatuvar barsak hastalığı gelişenler hariç, AS'de özel bir beslenme önerisi yoktur (77).

a. Fizik tedavi ve egzersiz

Fonksiyonları korumak için fizik tedavinin büyük bir önemi vardır. Hastaların bulguları egzersiz tedavisinden sonra belirgin olarak düzelir. Egzersiz tedavisi için hastalar Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon uzmanına yönlendirilmelidir (76). AS hastalarında su içi egzersizleri ve yüzme, hareketliliği ve formu korumanın en iyi yoludur. Hastalar postür eğitiminden de fayda görür. Omurga ekstansiyon ve derin nefes egzersizleri omurga hareketliliğini korur, dik postürü sağlar ve göğüs kafesinin genişlemesini artırır. Günlük aktiviteler sırasında dik postürü korumak ve ince bir yastıkla sert bir yatakta yatmak torasik kifozdaki artış eğilimini azaltmaya yardımcı olur (78).

b. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):

Randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında AS hastalarında spinal ağrı, periferik eklem ağrısında azalma ve fonksiyonda iyileşme

olduğu gösterilmiştir (79). Spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve NSAİİ arasında etkinlik olarak fark yoktur. Düzenli NSAİİ kullanımının AS'nin radyolojik progresyonunu engellediği bazı çalışmalarda saptanmıştır. Hangi NSAİİ kullanılacağı ise hastanın gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalık durumuna göre belirlenebilir. NSAİİ kontrendike olduğu durumlarda parasetamol ve opioidler başlanabilir (80).

c. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD):

Sulfasalazin'in (SLZ) AS hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışma sonucunda periferik eklem şikayetleri ve sabah tutukluğu üzerine etkinliği saptanmış, ancak spinal hareketlilik ve entesopati açısından fayda görülememiştir (81). SLZ 2-3/gr/gün dozunda verilebilir.

RA'lı hastalarda etkin olmasından yola çıkılarak metotreksat (MTX) AS hastalarında kullanılmaktadır. İlacın AS hastalarında klinik etkilerini anlamlandıracak çok az kontrollü çalışma yapılmıştır. AS'de metotreksatın aksiyel hastalığın gidişatını değiştirdiğine dair bir kanıt elde edilememiştir (82). Metotreksat dozu oral kullanımda 7,5 mg/haftadan 25 mg/haftaya kadar arttırılabilir. Bir folik asit antagonisti olan MTX tedavisi sırasında folik asit desteği önerilmektedir.

d. Kortikosteroidler:

Spondilartritlerde sık kullanılan intraartiküler steroidlere olan yanıt, RA'dakinin aksine anlamlı ve uzun süreli olmamaktadır. Sakroiliak eklemlere kortikosteroid enjeksiyonu genellikle görüntüleme eşliğinde yapılır (floroskopi veya bilgisayarlı tomografi ile). Ağır semptomatik alevlenmelerde sistemik kortikosteroidler (oral veya intravenöz bolus protokolüyle) kullanılmıştır; ancak etkinliği gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Amaç semptomatik kontrol sağlandığında dozu hızla azaltmaktır (80,81).

e. Bifosfonatlar:

Oral bifosfonatlar AS hastalarında osteoporozaya bağlı kırığın önlenmesinde kullanılmaktadır. Bifosfanatlar aynı zamanda hastalık aktivitesi üzerinde etkili olabilecek antiinflamatuvar etkinliğe de sahiptirler. Bazı çalışmalarda pamindronatin anlamlı klinik iyileşmeye katkısı saptanmıştır (83,84,85).

f. Biyolojik Ajanlar:

Spondilartitlerin patogeneğinde immün modölatör sitokinlerin rolü tartışmalı olmuştur. Bazı çalışmalarda TNF- α üretiminin göreceli bozukluğu ile ilişkili genetik polimorfizm, AS duyarlılık markeri olarak belirlenmiştir. Şu anda AS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; İnfliximab (şimerik TNF inhibitörü), Etanercept (füzyon protein TNF inhibitörü), Adalimumab (insan TNF inhibitörü), Golimumab (insan TNF inhibitörü), Sertolizumab (insan TNF inhibitörü), Ustekinumab (insan IL-12 ve IL-23 inhibitörü), Anakinra (IL-1 inhibitörü)'dır (86).

AS tedavisinde en çok kullanılan biyolojik ajanlar TNF inhibitörleri olan biyolojik ajanlardır. Bunlardan etanercept TNF reseptör füzyon proteinidir ve TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını bloke eder. Adalimumab, golimumab ve infliksimab ise TNF- α 'ya yönelik monoklonal antikordlardır (82). Randomize kontrollü çalışmalarda AS'de görülen spinal ağrı ve periferik eklem hastalığında tüm ajanlar etkili bulunmuştur (88,89). Bu ilaçlar klinik etkilenimde hızlı ve anlamlı değişiklik yaptıkları gibi, MRG ile gösterilen spinal inflamasyonda azalma sağladılar (87,90). TNF inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada 10 yıllık hastalık tanısı olan hastaların %35'inde remisyonu sağladığı gösterilmiştir.

TNF inhibitör tedavisini kesmek uzun süreli hastalığı olanlarda hızlı relapsa neden olmaktadır (91). Erken AS hastalarında TNF inhibitör tedavisi remisyonu sağlayabilir. Erken tanı bu anlamda önemli olup geç TNF inhibitör tedavisi başlanan AS hastalarında tedavinin ömür boyu sürdürülmesi gerekebilmektedir (92). TNF- α blokerlerinin ciddi enfeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (92,93). Uzun dönemde lenfoma veya solid organ malignitelerini predispoze etmesi de olası görülmektedir. Diğer yan etkileri,

demiyelizan hastalık, lupus-benzeri sendrom, konjestif kalp yetmezliği bulgularını kötüleştirmesi ve lokal yan etkilerdir (86).

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün aktivitesini, bu sitokinlerin immün hücre yüzeyinde eksprese olan IL-12R01 reseptör proteinine bağlanmalarını engelleyerek inhibe eden insan monoklonal antikorudur. Prospektif yapılan çalışmalarda , genel olarak ustekinumab tedavisi aktif AS belirti ve bulgularda azalma ile ilişkili bulunmuştur ve iyi tolere edilmiştir (96).

g.Cerrahi tedavi

Servikal veya üst torasik füzyon gelişen hastalar omurga osteotomisinden fayda görebilirler. Bu cerrahi tedavinin önemli nörolojik morbiditesi mevcuttur ancak başarılı olursa hastalara daha fonksiyonel bir hayat kazandırır (97).Cerrahi endikasyon iskelet sisteminin kalıcı olarak hasar gördüğü ve düzeltme gerektirdiği durumlarda endikedir. Örneğın omurga kırığı gelişen hastalarda cerrahi stabilizasyon gerekebilir. Kalça tutulumu olması durumunda hastalar total kalça replasmanından fayda görebilir ya da şiddetli omuz tutulumunda nadiren total omuz replasmanı gerekebilir (98).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 HASTALAR

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran, Modifiye New-York tanı kriterlerini karşılayan toplam 129 Ankilozan Spondilit tanılı olgu, hasta grubuna dahil edildi. Sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılmayı kabul eden 129 Ankilozan Spondilitli hasta ve 51 kontrol grubu gönüllüleri için dışlanma kriterleri:

- 18 Yaş altı hastalar
- Başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar
- İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar
- Malinitesi olan hastalar
- Sistemik bir enfeksiyonu olup genel durumu iyi olmayan hastalar
- Kognitif fonksiyon bozukluğu olanlar
- Psikoz rahatsızlığı olanlar idi.

Helsinki deklarasyonu gereklerine göre yapılan bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındıktan sonra, çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya dahil edilen bireylere ait yaş, cinsiyet, hastalığın tanı süresi, hastalığın semptom süresi, ilaç kullanımı, TNF- α bloker, DMARD, NSAİİ veya ASA kullanıp kullanmadığı sorgulandı. Hastaların rutin fizik muayene ve kas-iskelet sistemi muayenesi yapıldı. Hastaların, rutin poliklinik kontrolleri sırasında yapılan son 1 ay içindeki ESH, CRP, tam kan sayımı sonuçları kaydedildi.

Hasta grubunda hastalık aktivitesi BASDAI ölçeği kullanılarak değerlendirildi. BASDAI; yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS' nin 5 major semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan, hastanın geçen haftadaki hastalık aktivitesini ölçen bir ankettir. Sabah tutukluğu, hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm

uzunluğundaki bir horizontal visüel analog skala (VAS) üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 5'e bölünmesi ile 0-10 arasında bir skora dönüştürülmesiyle elde edilir (58) (ek 1).

Hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için BASFI skalası kullanılarak hesaplama yapılmıştır. BASFI ile hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçülür. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm' lik VAS üzerinde işaretler. 10 sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (59) (ek 2).

Hastalara ayrıca Gastrointestinal Yaşam Kalite İndeksi (GIQLI) uygulandı. GIQLI, gastrointestinal sistemle ilgili hastaların yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan ölçektir. Gastrointestinal Yaşam Kalite İndeksi (GIQLI) 36 sorudan oluşur ve 5 alt gruba ayrılır. Bu alt gruplar, ana semptom durumu (0-40 puan), fiziksel durum (0-24 puan), duygusal durum (0-24 puan), sosyal durum (0-16 puan) ve hastalık bağımlı semptom durumudur (0-40). Bu alt gruplarda hastanın semptomları, fiziksel durumu, duygusal durumu ve sosyal durumu ayrı ayrı değerlendirilir. Toplam skora 0-144 puan üzerinden yapılır. Toplam skor ne kadar yüksekse gastrointestinal sistem hayat kalitesi o kadar iyi olarak kabul edilir.

Hastaların demografik ve hastalık ilişkili verileri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan hasta bilgi formuna kaydedildi.

Çalışma, Etik kurulun 09.12.2014 tarih ve 1013 nolu dosya onayı sonrasında, Aralık 2014 ve Kasım 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada veri analizi SPSS 17.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasında isimsel değişkenler arasındaki farklılıkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri bağımsız gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin (yaş, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, BASDAİ, sedimentasyon, CRP) kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi, ANOVA varyans analizi belirli bir değişkenin ortalamalarında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için p değeri 0,05' ten küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

GİQLI, BASDAİ, BASFİ, SEDİM, CRP değişkenleri arasındaki ilişkiyi test etmek, varsa bu ilişkinin derecesini ölçmek için Pearson Korelasyon Katsayısı istatistiksel yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Romatoloji Bilim Dalında İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğine başvuran, Modifiye New-York tanı kriterlerini karşılayan son 1 ay içinde yeni tanı almış Ankilozan Spondilitli 30 hasta , uzun süredir konservatif tedavi alan Ankilozan Spondilitli 45 hasta, biyolojik ajan alan Ankilozan Spondilitli 48 hasta olmak üzere toplam 123 Ankilozan Spondilit tanılı olgu hasta grubu ve sistemik hastalığı olmayan 51 sağlıklı olgu kontrol grubu bu çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo2' de gösterilmektedir.

Tablo 2 : Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Veriler

			ANKILOZAN SPONDİLİTLİ HASTA GRUP	KONTROL	P DEĞERİ
YAŞ			37.6±9.55	38.98±9.25	>0,05
CİNSİYET	TOPLAM n= 174	KADIN n = 82	57 (%46.3)	25 (%49)	0.868
		ERKEK n = 92	66 (%53.7)	26 (%51)	

Hasta grubunda yaş ortalaması 37.6±9.55, kontrol grubunda 38.98±9.25 idi. Hastaların hastalık süresi ortalama 74,13 ±75.37 ay ve semptom süresi ortalama 101.33±82.45 ay idi.

Hasta grubunda 57 kadın (%46.3) ve 66 erkek (%53.7), kontrol grubunda 25 kadın (%49) ve 26 erkek (%51) vardı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 3: Demografik Veriler Tüm Gruplar Arasında

		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	P DEĞERİ
YAŞ		34.17±10.67	36.76±8.64	40.75±8.84	38.98±9.25	0.008
CİNSİYET	KADIN	16 %53.3	28 %62.2	13%27.1	25 %49	0.006
	ERKEK	14 %46.7	17 %37.8	35%72.9	26 %51	
HASTALIK SÜRESİ (AY)		1.00 ±.000	67.96±47.71	125.63±80.36		<0.001
SEMPTOM SÜRESİ (AY)		40.93±50.46	84.75±55.43	154.60±87.80		<0.001

GRUP 1:Yeni Tanı AS, GRUP 2:Konservatif Tedavi Alan AS, GRUP 3:Biyolojik Ajan Alan AS, GRUP 4:Kontrol

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubunda yaş ortalaması 34.17±10.67 yıl, konservatif tedavi alan hasta grubunda 36.76±8.64 yıl, biyolojik ajan alan hasta grubunda 40.75±8.84 yıl idi.

Yeni tanı ankilozan spondilitli hasta grubunda 16 kadın (%53.3) 14 erkek (%46.7), konservatif tedavi alan hasta grubunda 28 kadın (%62.2), 17 erkek (%37.8), biyolojik ajan alan hasta grubunda 13 kadın (%27.1), 35 erkek (%72.9)vardı. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p<0,05).

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hastaların hastalık süresi ortalama 1.00±.000 ay, konservatif tedavi alan hastaların hastalık süresi ortalama 67.96±47.71 ay ve biyolojik ajan alan hastaların hastalık süresi ortalama 125.63±80.36 ay idi.

Hastalığın semptom süresi yeni tanı ankilozan spondilitli hastalarda ortalama 40.93±50.46 ay, konservatif tedavi alan hastalarda ortalama 84.75±55.43 ay, biyolojik ajan alan hastalarda ortalama 154.60±87.80 ay idi.

Üç grup arasında hastalık süresi ve semptom süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p<0,05).

Yeni tanı AS hasta grubunda, arasıra NSAID kullanımı öyküsü olsa da herhangi bir düzenli ilaç kullanımını yoktu. Biyolojik ajan alan AS hasta grubunda; 45 kişi (%93.8) NSAİİ kullanmakta iken, 3 kişi (%6.3) NSAİİ kullanmıyordu. Bu grupta 25 kişi (%52.1) SLZ kullanıyordu, 23 kişi (%47.9) SLZ kullanmıyordu. Bu grupta 7 kişi (%14.6) MTX kullanıyordu, 41 kişi (%83.4) MTX kullanmıyordu.

Konservatif tedavi alan AS hasta grubunda; hastaların tamamı 45 kişi (%100) NSAİİ kullanmakta idi. Bu grupta 36 kişi (%80) SLZ kullanıyordu, 9 kişi (%20) SLZ kullanmıyordu. Bu grupta 8 kişi (%17.8) MTX kullanıyordu, 37 kişi (%82.2) MTX kullanmıyordu.

Ankilozan spondilitli hasta gruplarının kullandığı ilaçlar ve dağılımları tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4: Gruplar Arası İlaç Kullanım Demografik Veriler

		GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	TOPLAM
NSAİD	Kullanıyor	0 %0	45 %93.8	45 %100	90 %73.2
	Kullanmıyor	30 %100	3 %6.3	0 %0	33 %26.8
SULFASALAZİN	Kullanıyor	0 %0	25 %52.1	36 %80	61 %49.6
	Kullanmıyor	30 %100	23 %47.9	9 %20	62 %50.4
MTX	Kullanıyor	0 %0	7 %14.6	8 %17.8	15 %12.2
	Kullanmıyor	30 %100	41 %83.4	37 %82.2	108 %87.8
BİYOLOJİK AJAN	Kullanıyor	0 %0	48 %100	0 %100	48 %39
	Kullanmıyor	30 %100	0 %0	45 %0	75 %61

GRUP 1:Yeni Tanı AS, GRUP 2:Konservatif Tedavi Alan AS, GRUP 3:Biyolojik Ajan Alan AS

Ankilozan Spondilitli hasta ve kontrol grubuna göre tüm diğer parametrelerin dağılımları tablo 5 de gösterilmiştir.

AS hasta grubunda bakılan BASDAI median değeri 4.58±2.28, BASFI median değeri 3.28±2.63, kontrol grubunda bakılan BASDAI median değeri 1.14±1.16, BASFI median değeri 0.2±0.5 idi. İki grup arasında BASDAI ve BASFI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı(p<0.001).

AS hasta grubunda bakılan ESH median değeri 21.59, CRP median değeri 0.57, hemogloblin düzeyi median değeri 13.5 gr/dl, lökosit sayısı median değeri 7751.22, Trombosit sayısı median değeri 285869.92 idi.

AS hasta grubunda NSAİİ kullanma dozu ortalama 2.86 tablet/gün, SLZ kullanma dozu ortalama 2.87 tablet/gün idi.

AS hasta grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru median değeri 26.24±7.06, kontrol grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru median değeri 31.53±4.57 idi.

AS hasta grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru median değeri 14.03±5.36, kontrol grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru median değeri 19.67±3.91 idi.

AS hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 14.5±5.76, kontrol grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 20.86±2.51 idi.

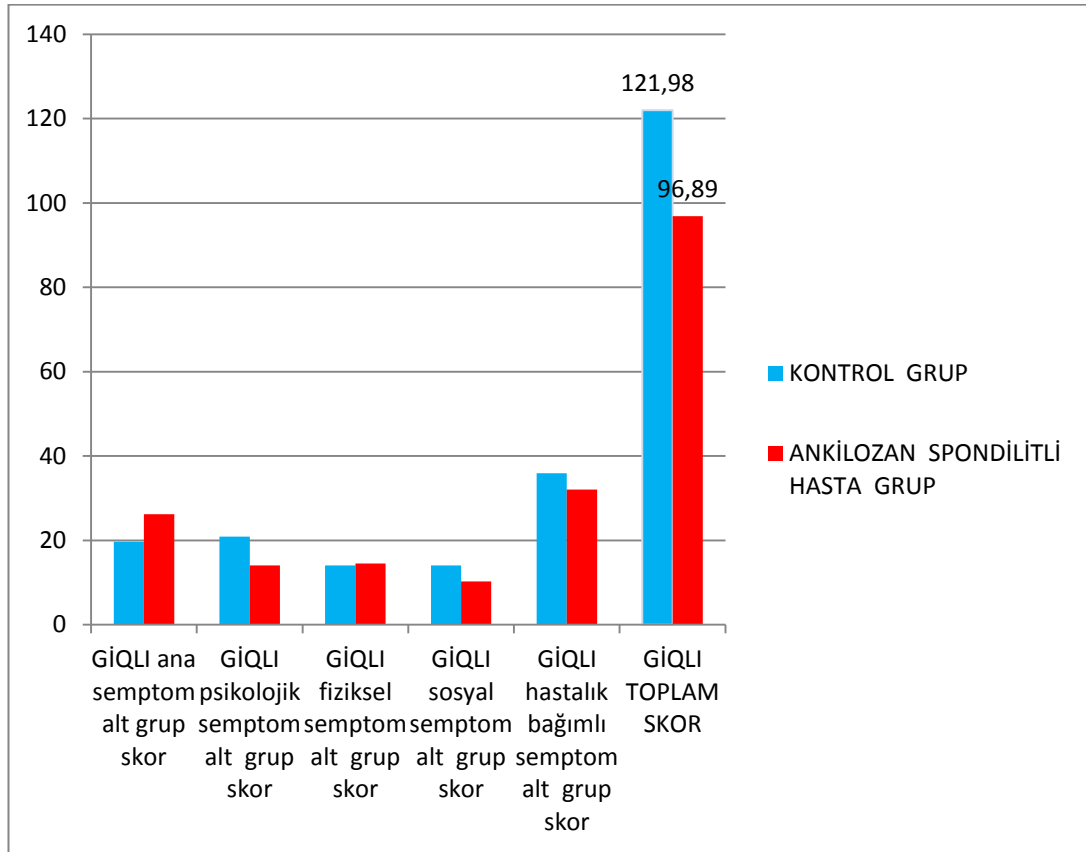
AS hasta grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru median değeri 10.29±3.36 kontrol grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru median değeri 14.04±1.57 idi.

AS hasta grubu GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup skoru median değeri 32.03±5.49, kontrol grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 35.88±2.54 idi.

AS hasta grubu GIQLI toplam skor median değeri 96.89±22.95, kontrol grubu GIQLI toplam skor median değeri 121.98±11.19 idi.

İki grup arasında GIQLI toplam skor açısından ve GIQLI alt grup skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı(p<0.05).

Grafik 1 : Kontrol ve AS Hasta Gruplarının GIQLI Skor Dağılımı



Tablo 5: Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubuna Göre GIQLI Skorlarının Dağılımları

	KONTROL	ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALAR	P DEĞERİ
GIQLI ana semptom alt grup skoru	31.53±4.57	26.24±7.06	0.001
GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru	19.67±3.91	14.03±5.3	0.007
GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru	20.86±2.51	14.5±5.76	<0.001
GIQLI sosyal semptom alt grup skoru	14.04±1.57	10.29±3.36	<0.001
GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup skoru	35.88±2.54	32.03±5.49	<0.001
GIQLI toplam skor	121.98±11.19	96.89±22.95	<0.001

Tablo 6: Ankilozan Spondilitli Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Tüm Diğer Parametrelerin Dağılımları

	KONTROL	ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALAR	P DEĞERİ
TANI YAŞI (AY)		74,13 ±75.37	
SEMPATOM SÜRESİ (AY)		101.33±82.45	
BASDAİ	1.14±1.16	4.58±2.28	<0.001
BASFİ	0.2±0.5	3.28 ±2.63	<0.001
SEDİM		21.59±15.497	
CRP		0.57±0.70	
HB		13.53±1.85	
WBC		7751.22±2368.77	
PLT		285869.92±77351.33	
NSAİD DOZ		2.86±0.51	
SLZ DOZ		2.87±0.38	

Ankilozan Spondilitli hasta grupları arasında (yeni tanı AS, konservatif tedavi alan AS ve biyolojik ajan alan AS hasta grubu) tüm diğer parametrelerin dağılımları tablo 8 de gösterilmiştir.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubunda bakılan BASDAI skor median değeri 5.86±1.79, BASFI skor median değeri 4.7±1.8, konservatif tedavi alan hasta grubunda BASDAI skor median değeri 4.50±2.39, BASFI skor median değeri 2.44±2.46, biyolojik ajan alan hasta grubunda BASDAI skor median değeri 3.85±2.14, BASFI skor median değeri 3.14±2.86 idi.

Üç grup arasında BASDAI ve BASFI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı(p<0.001).

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubunda bakılan ESH median değeri 20.93, CRP median değeri 0.60, Hemoglobün median değeri 13.80, BK sayısı median değeri 7775.33, Trombosit sayısı median değeri 310933.33 idi.

Konservatif tedavi alan hasta grubunda bakılan ESH median değeri 21.18, CRP median değeri 0.57, Hemoglobün median değeri 13.80, BK sayısı median değeri 7420.44, Trombosit sayısı median değeri 284822.22 idi.

Biyolojik ajan alan hasta grubunda bakılan ESH median değeri 22.40, CRP median değeri 0.56, Hemoglobün median değeri 13.67, BK median değeri

8046.25, Trombosit sayısı median değeri 271187.5 idi.

Üç grup arasında ESH, CRP, HB, BK, Trombosit sayısı açısından açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Konservatif tedavi alan Ankilozan Spondilitli hasta grubunda NSAİİ kullanma dozu ortalama 2.80 adet/gün, SZP kullanma dozu ortalama 2.89 adet/gün, biyolojik ajan alan hasta grubunda NSAİİ kullanma dozu ortalama 2.91 adet/gün, SZP kullanma dozu ortalama 2.84 adet/gün idi.

Konservatif tedavi alan hasta grup ile biyolojik ajan alan hasta grup arasında NSAİİ VE SZP dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru median değeri 25.97 ± 7.71 , konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru median değeri 25.84 ± 7.26 , biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru median değeri 26.79 ± 6.55 idi.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru median değeri 12.90 ± 5.86 , konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru median değeri 14.38 ± 5.82 , biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru median değeri 14.42 ± 4.55 idi.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 13.30 ± 6.10 , konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 14.93 ± 6.10 , biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 14.85 ± 5.229 idi.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru median değeri 9.53 ± 3.56 , konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru median değeri 10.76 ± 3.74 , biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru median değeri 10.33 ± 2.80 idi.

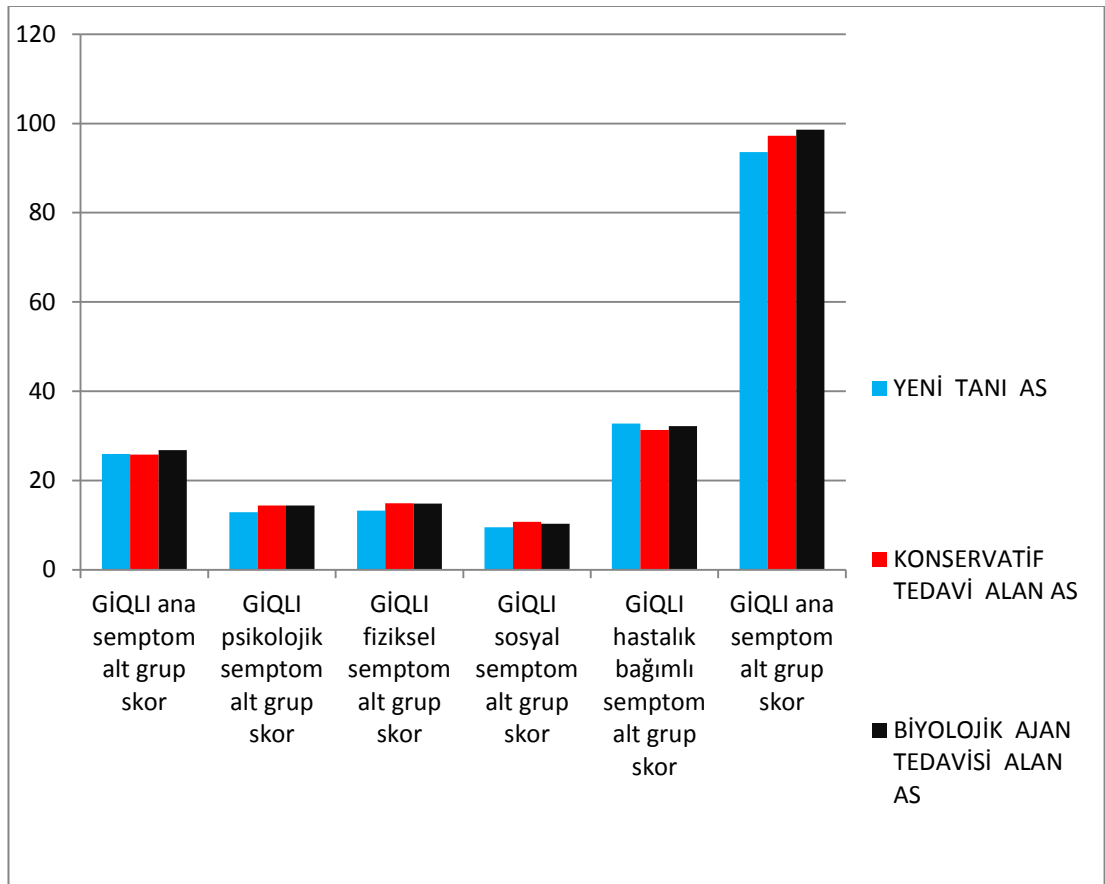
Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup skoru median değeri 32.80 ± 5.42 , konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru median değeri 31.36 ± 6.37 , biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup skoru

median değeri 32.19±4.60 idi.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hasta grubu GIQLI toplam skor median değeri 93.60±24.91, konservatif tedavi alan hasta grubu GIQLI toplam skor median değeri 97.27±25.55, biyolojik ajan alan hasta grubu GIQLI toplam skor median değeri 98.58±19.06 idi.(Grafik 5)

Üç grup arasında GIQLI toplam skor ve GIQLI alt grup skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Grafik 2 : AS Hasta Gruplarına Göre GIQLI Skorlarının Dağılımı



Tablo 7: Ankilozan Spondilitli Gruplara Göre GIQLI Skorlarının Dağılımları

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P DEĞERİ
GIQLI ana semptom alt grup skoru	25.97±7.71	25.84±7.26	26.79±6.55	0.790
GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru	12.90±5.86	14.38±5.82	14.42±4.55	0.416
GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru	13.30±6.10	14.93±6.10	14.85±5.229	0.424
GIQLI sosyal semptom alt grup skoru	9.53±3.56	10.76±3.74	10.33±2.80	0.306
GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup skoru	32.80±5.42	31.36±6.37	32.19±4.60	0.524
GIQLI toplam skor	93.60±24.91	97.27±25.55	98.58±19.06	0.645

GRUP 1:Yeni Tanı AS, GRUP 2:Konservatif Tedavi Alan AS, GRUP 3:Biyolojik Ajan Alan AS

Tablo 8: Ankilozan Spondilitli Gruplara Göre Tüm Diğer Parametrelerin Dağılımları

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P DEĞERİ
BASDAİ	5.86 ±1.79	4.50±2.39	3.85±2.14	0.001
BASFİ	4.7±1.8	2.44±2.46	3.14±2.86	0.001
SEDİM	20.93±14.86	21.18±13.45	22.40±17.78	0.899
CRP	0.60±0.57	0.57±0.77	0.56±0.73	0.977
HB	13.80±1.90	13.21±1.69	13.67±1.96	0.327
WBC	7775.33±2445.84	7420.44±2414.93	8046.25±2284.76	0.447
PLT	310933.33±91485.41	284822.22±73846.36	271187.5±68112.75	0.086
NSAİD DOZ		2.80±0.58	2.9± (0.41)	0.304
SLZ DOZ		2.89±0.31	2.84±0.47	0.631

GRUP 1:Yeni Tanı AS, GRUP 2:Konservatif Tedavi Alan AS, GRUP 3:Biyolojik Ajan Alan AS

GIQLI, BASDAI VE BASFI ölçeklerinin birbirleriyle ve biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonu tablo 9 da gösterilmiştir.

Ankilozan Spondilit hastalarında GIQLI skoruna göre ESH düzeyleri ($r=-0,056$ $p=0,539$), CRP düzeyleri ($r=-0,071$ $p=0,434$) ve yaş düzeyleri ($r=0,943$ $p=0,943$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

AS hastalarında GIQLI skoru azaldıkça BASDAI ölçeği skoru anlamlı olarak artmaktadır ($r=-0,579$ $p<0.001$).

AS hastalarında GIQLI skoru azaldıkça BASFI ölçeği skoru anlamlı olarak artmaktadır ($r=-0,433$ $p<0.001$).

AS hastalarında BASDAI ölçeği skoru arttıkça BASFI ölçeği skoru anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,617$ $p<0.001$).

AS hastalarında BASDAI ölçeği skoruna göre ESH düzeyleri ($r=-0,139$ $p=0,125$), CRP düzeyleri ($r=-0,071$ $p=0,941$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

AS hastalarında BASFI ölçeği skoruna göre ESH düzeyleri ($r=-0,002$ $p=0,978$), CRP düzeyleri ($r=0,005$ $p=0,953$) arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 9 : Korelasyon Tablosu

(GIQLI, BASDAI VE BASFI ölçeklerinin birbirleriyle ve biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonu)

KORELASYONLAR	p	r
GIQLI ile ESH	0,539	-0,056
GIQLI ile CRP	0,434	-0,071
GIQLI ile BASDAI	<0.001	-0,579**
GIQLI ile BASFI	<0.001	-0,433**
GIQLI ile YAŞ	0,943	0,007
BASDAI ile BASFI	<0.001	0,617**
BASDAI ile ESH	0,125	0,139
BASDAI ile CRP	0,941	-0,007
BASFI ile ESH	0,978	-0,002
BASFI ile CRP	0,953	0,005

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit (AS), çoğunlukla aksiyel iskelet sistemini tutan, kronik, inflamatuvar, progresif bir hastalıktır. Etiyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte genetik faktörler AS gelişiminde önemli rol oynamaktadır. AS’de genetik eğilimde HLA-B27 primer faktördür. Ancak AS için total genetik riskin %50’inden azını açıklayabilmektedir (99). HLA B27 pozitif kişilerin ise yalnızca %1-5’inde AS gelişimi görülmektedir. Bu nedenle başka genetik faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (100).

AS hastalarının %60’a yakınında ileokolonoskopide makroskopik ve mikroskopik subklinik inflamasyon görülmüştür (3,4). Kolonoskopiyle tespit edilen bu lezyonların az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar bağırsak hastalığına dönüşür, AS’li hastaların yaklaşık %5-10’unda eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı vardır (5). Andiferansiye SpA hastalarının üçte ikisinde histolojik barsak inflamasyonu bulunur ve bu durumun Crohn hastalığında görülen inflamasyon ile immünolojik olarak benzerlik gösterdiği düşünülmektedir (6).

Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında hem ilaç tedavilerinin yan etkileri hem de hastalık ile ilişkili olarak gastrointestinal sistemde tespit edilebilen inflamatuvar hadiselerden dolayı çeşitli gastrointestinal yakınmaların görülmesi seyrek değildir. Bu çalışmada; AS’in hastaların gastrointestinal yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin daha objektif gösterilmesi ve hastaların almakta oldukları tedavilerin hastaların gastrointestinal yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu konuda tedavi alan ya da almayan AS hastalarında gastrointestinal yaşam kalitesi üzerine yapılmış detaylı bir çalışma bulamadık.

Bizim yaptığımız bu çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması 37.6 ± 9.55 , kontrol grubunda 38.98 ± 9.25 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. AS insidansı yirmili yaşlarda pik yapmakla birlikte 35 yaştan sonra insidanda azalma görüldüğü bilinmektedir (101).

Bizim çalışmamızda AS hasta grubunda 57 kadın (%46.3) ve 66 erkek (%53.7), kontrol grubunda 25 kadın (%49) ve 26 erkek (%51) vardı. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda AS'de erkek-kadın oranının 3:1 veya 2:1 tespit edilmiştir (102). Bizim yaptığımız çalışmada da erkek-kadın oranı beklendiği gibi erkek lehine olsa da gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Yeni tanı Ankilozan Spondilitli hastaların hastalık süresi ortalama 1.00 ±.000 ay, konservatif tedavi alan hastaların hastalık süresi ortalama 67.96 ±47.71 ay ve biyolojik ajan alan hastaların hastalık süresi ortalama 125.63 ±80.36 ay idi. Hastalığın semptom süresi yeni tanı Ankilozan Spondilitli hastalarda ortalama 40.93±50.46 ay, konservatif tedavi alan hastalarda ortalama 84.75±55.43 ay, biyolojik ajan kullanan hastalarda ortalama 154.60±87.80 ay idi. Bu da göstermektedir ki biyolojik ajan tedavisi alan hastalar; tanıdan sonra uzun süre geçmiş, genel olarak daha önce uzun süre konservatif tedavi almış hastalardı.

Chamberlain ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; AS (Ankilozan Spondilit) olan erkek hastaların üçte ikisinin işte çalışırken zorlandığını, üçte birinin sosyal problemler yaşadığını ve neredeyse üçte ikisinin cinsel aktivite ile ilgili sorun yaşadığını bildirilmiştir (103). Bozulmuş benlik saygısı ve sosyal becerilerle birlikte reaktif depresyon ve hayal kırıklığı da gösterilmiştir (103). Kişisel enerji ile bağlantılı problemler yaygın olarak bildirilmiştir (103). Bütün bu özellikler, hastalığın (AS) yaşam tarzı üzerine çok önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle kronik sakatlığa neden olabilecek durumlar olmak üzere hayat kalitesinin (QoL) değerlendirilmesi üzerine ilgi artmıştır.

Chamberlain klinik pratikte kullanıma uygun QoL üzerinde AS etkisini değerlendirmede geçerli ve güvenilir hastalık spesifik bir enstrümana ihtiyaç olduğu düşüncesiyle Ankilozan Spondilit hayat kalite anketi (ASQoL) gibi bir ölçütün geliştirilmesini tanımlamıştır. Ankilozan Spondilit hayat kalite anketi ASQoL için, biçimsel bir değerlendirme Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve BASFI ile ASQoL üzerinde skorların korele edilmesi ile yapılmıştır. Bu farklı yapılar ve ASQoL

arasındaki rölatif olarak yüksek düzeyde ilişki, hastalığın etkisinin çok yönlü yapısını yansıtmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, Ankilozan Spondilit hayat kalite anketi (ASQoL) ve karşılaştırmacı enstrüman ölçümleri ilişkili yapılar açısından farklılık göstermekteydi. Hepsi bir arada ele alındığında, tek başına bir ölçümün verebileceğinden daha fazla AS etkisini tamamlayan bir resim ortaya çıkmaktaydı. ASQoL klinik çalışmalar ve araştırmalarda hayat kalitesi (QoL) üzerine tedavi ve AS'nin etkisini değerlendirmede değerli bir araç olduğunu buldular. Yapılan bu çalışmada bu tür bir enstrümanın, hastanın algısına göre girişimlerin etkinliğini değerlendirmeye izin vereceği düşünülmekteydi.

Bizim yaptığımız çalışmada da Chamberlain'ın yaptığı çalışmaya benzer bir şekilde GIQLI ölçeği kullanılarak değerlendirilen gastrointestinal yaşam kalitesinin, artan hastalık aktivasyonu ve semptomlarla birlikte gerek GIQLI toplam skor, gereksede alt grup ölçek skorlarının düşük olduğu ve gastrointestinal sistem yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini bulduk.

Yapılan bir başka çalışmada; Fausto Salaffi ve ark. (104) inflamatuvar romatizmal hastalıkların (IRH) üç yaygın türü olan Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS) ve Psöriatik Artritli (PsA) hastalarla, sağlıklı insanların karşılaştırıldığı bir araştırma yapmıştır (104). Bu hastalıklarda da, diğer kronik hastalıklar gibi, hayat kalitesi, morbidite, mortalite, ücretli ve ücretsiz çalışmada katılım kalitesi ve sağlık giderleri gibi bir çok faktör olumsuz olarak etkilenmektedir (105,106,107). Bu çalışmada genel sağlık durumunun ve hayat kalitesinin 36 soru ile değerlendirildiği Kısa Form-36 (SF-36) anketi kullanılmıştır (108). Çalışmanın sonucuna göre anketin hem fiziksel komponent hem de mental komponent olarak kötü bulunmuştur. Bu çalışma bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Bizde yaptığımız çalışmada Ankilozan Spondilitli hastalarda sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırmada uygulamış olduğumuz GIQLI skorlamalarında tüm skorlarda ve alt grup skorlarda da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sağlıklı gönüllü grubuna göre düşük olarak bulduk. Gerek psikolojik gerek sosyal gerek fiziksel etkilenmenin yaşam kalitesini bozduğunu söyleyebiliriz.

M. I. V. JAYSON ve ark. (109) Ankilozan Spondilitte inflamatuvar bağırsak hastalığı hakkında rutin detaylı gastroenterolojik çalışma yapmıştı. Yapılan bu çalışmada, 47 AS hastasının 8'inde asemptomatik oldukları halde, kolonda inflamasyon bulgusu ve bunların 3'ünde inflamatuvar barsak hastalığı tespit edilmişti (109). Yapılan diğer bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan bir hasta serisinde AS prevalansı % 6 olarak ve Sakroiliit % 17.9 olarak rapor edilmişti (110). Bu çalışmalar göstermektedir ki, AS hastalarında gastrointestinal sistem tutulumu seyrek değildir ve asemptomatik hastalar sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Çeşitli analjezik ve antienflamatuvar ilaçlar ve omurgaya uygulanan radyoterapi inflamatuvar değişikliklere neden olarak kalın bağırsağı etkileyebilirdi. Bununla beraber inflamatuvar barsak hastalığı olsun ya da olmasın her iki grupta tedavi açısından farklılık olmadığını bulmuşlardı. Bu faktörlerin bağırsak değişikliklerinin gelişmesinde önemli bir rol oynamadığını düşündürmekte idi.

Bizim yaptığımız çalışmada da Ankilozan Spondilitli hastalarda gastrointestinal yaşam kalitesi oldukça olumsuz etkilenmişti. Farklı tedaviler almakta olmalarına rağmen GIQLI skorları tüm AS hastalarında düşük bulundu ve almakta oldukları tedavilere göre GIQLI skorları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Björn Sundström ve ark. (111) yaptığı bir çalışmada NSAİİ kullanımının, AS'li hastalarda yaygın olmasına ve gastrik semptomlara yol açmasına rağmen; bu hasta kohortunda NSAİİ kullanırken veya kullanmazken yaklaşık aynı sıklıkta bu semptomlar ortaya çıktığını bulmuştur. Daha da fazlası, yaptıkları çoklu regresyon modellerinde gastrik semptomlara NSAİİ kullanımının hiçbir etkisi olmadığını bulmuştu. Bizim yaptığımız çalışmada da Björn Sundström ve ark. (111) 'ın yaptığı çalışmaya benzer bir şekilde NSAİİ kullanımının, dozunun, süresinin gastrointestinal yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etkisi yoktu. Sonuç olarak bu araştırmada, AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ve diyet arasında kesin bir korelasyon saptanmamış , ancak; gastrointestinal ağrı ile diyet arasında korelasyonlar saptanmıştı. Bu gastrointestinal semptomların NSAİİ kullanımından bağımsız olarak görüldüğü gösterilmiştir. Bu durum bizim yaptığımız çalışmayı desteklemektedir. Gastrointestinal semptomlarla hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da bu çalışmaya benzer şekilde istatistiksel olarak

anlamli olarak, AS hastalarında tedaviden bağımsız gastrointestinal hayat kalitesinin olumsuz etkilendiğini bulduk.

Biz bu anlattığımız çalışmalar ışığında yaptığımız çalışmada herhangi bir ilaç kullanmayan ancak AS tanısı almış yeni tanı hastalar, konservatif tedavi alan hastalar, biyolojik ajan kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında gastrointestinal yaşam kalitesini değerlendirmek için GIQLI ölçeğini kullandık.

Gastrointestinal yaşam kalite indeksi ölçeği, gastrointestinal sistemle ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. 36 sorudan oluşur ve 5 alt gruba ayrılır. Bunlar, ana semptom durumu (0-40 puan), fiziksel durum (0-24 puan), psikolojik durum (0-24 puan), sosyal durum (0-16 puan), ve hastalık bağımlı semptom durumudur (0-40). Toplam skora 0-144 puan üzerinden yapılır. Toplam skor ne kadar yüksekse hayat kalitesi o kadar iyi olarak kabul edilir.

Bizim çalışmamızda AS hasta grubu ile kontrol grubu arasında hem GIQLI toplam skor hem de alt grup skorlarında (ana semptom alt grup skor, fiziksel semptom alt grup skor, psikolojik semptom alt grup skor, sosyal semptom alt grup skor ve hastalık bağımlı alt grup skor) anlamlı farklılık saptandı. AS hasta grubunda GIQLI ve alt grup skorlarını sağlıklı gönüllülere göre belirgin olarak düşük bulduk. Bu sonuca göre AS hastalarında gastrointestinal yaşam kalitesinin olumsuz olarak etkilendiğini söyleyebiliriz.

Yeni tanı grubu, konservatif tedavi alan grup ve biyolojik ajan alan gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde GIQLI toplam skor ve alt grup skorları düşüktü ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Buna göre tedavi alsın ya da almasın tüm hasta gruplarında gastrointestinal yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini söyleyebiliriz.

Kullanılan doz ve süreden bağımsız olarak NSAİİ kullanımının gastrointestinal yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etkisi yoktu. AS tanısı olan biyolojik ajan kullanan gruptaki hastaların tümünde hangi tür biyolojik ajan kullanırsa kullansın, GIQLI toplam skor ve alt grup skorları sağlıklı kontrollere

göre düşüktü ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu da bize gösteriyor ki; kullanılan biyolojik ajan türünden bağımsız bu grup hastalarda gastrointestinal yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini söyleyebiliriz.

AS tanısı olan ve sulfasalazin kullanan ve kulanmayan hastalarda değerlendirildiğinde GIQLI toplam skor ve alt grup skorları açısından farklılık yoktu. Salazoprin kullanan ve kulanmayan hastaların tümünde gastrointestinal yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini söyleyebiliriz.

Biz bu çalışmada AS hastalık aktivitesi takibinde kullanılan BASDAİ ve BASFİ ölçekleri ile GIQLI skorları arasında ve ayrıca BASDAİ ile BASFİ ölçekleri arasında korelasyon saptadık. Hastalık aktivitesi açısından bizim için önemli olan BASDAİ aktivitesi arttıkça BASFİ indeksi artmaktadır. BASDAİ ve BASFİ ölçekleri skoru arttıkça GIQLI toplam ve alt grup skorları azalmaktadır. Bu da bize gösteriyorki AS hastalık aktivitesi arttıkça gastrointestinal yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir.

Tedavi alan almayan tüm AS hasta gruplarında ortaya çıkan gastrointestinal semptomların, hastalığa bağımlı sempomların, fiziksel semptomların, sosyal semptomların, psikolojik semptomların AS'li hastaların gastrointestinal hayat kalitesi üzerine olumsuz etkisinin bulunması, hastaların acı çekmesine ve sakatlığa katkıda bulunmasından dolayı, gastrik şikayetler, hastalık aktivitesi ile bu şikayetlerin ilişkisi, bağırsak flora metabolizması ve diyet ile ilgili, yaşam kalitesi ile ilgili kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda AS hastalarında GIQLI skorlarından anlaşılacağı üzere gastrointestinal yaşam kalitesinin gerek hastalık aktivitesi ya da immünolojik mekanizmalar nedeniyle gerek kullanılan tedaviler gerekse de psikososyolojik faktörler nedeni ile olumsuz etkilendiği görülmüştür. Bu bilgiler ışığında, AS hastalarında gastrointestinal sistemin sık tutulduğu göz önüne alındığında tüm AS tanılı hastalara rutin kolonoskopik ve endoskopik inceleme yapmak mümkün olamayacağı için, gastrointestinal sistem açısından ileri inceleme yapılacak hastaların seçilmesi aşamasında GIQLI anketinin rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konunun prospektif çalışmalar ile aydınlatılması yararlı olacaktır.

SONUÇLAR

1.AS Hasta grubunda bakılan BASDAI ve BASFI ölçeği değeri , kontrol grubunda bakılan BASDAI ve BASFI ölçeği değerine göre daha yüksekti.İki grup arasında BASDAI ve BASFI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p<0.001$).

2.AS hasta grubu GIQLI ana semptom alt grup skoru kontrol grubu GIQLI ana semptom alt grup skoruna göre düşük olarak bulundu.

3.AS hasta grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoru kontrol grubu GIQLI psikolojik semptom alt grup skoruna göre düşük olarak bulundu.

4.AS hasta grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoru, kontrol grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoruna göre düşük olarak bulundu.

5.AS hasta grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoru, kontrol grubu GIQLI sosyal semptom alt grup skoruna göre düşük olarak bulundu.

6.AS hasta grubu GIQLI hastalık bağımlı semptom alt grup, kontrol grubu GIQLI fiziksel semptom alt grup skoruna göre düşük olarak bulundu.

7.AS hasta grubu GIQLI toplam skoru, kontrol grubu GIQLI toplam skoruna göre düşük olarak bulundu.

8.İki grup arasında GIQLI toplam skor açısından ve GIQLI alt grup skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

9.Üç grup arasında (Yeni tanı AS grup , Konservatif tedavi alan AS grup, Biyolojik ajan tedavisi alan AS grup) GIQLI toplam skor ve GIQLI alt grup skorları, açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

6. ÖZET

**Konservatif Tedavi veya Anti-TNF Ajan Tedavisi Alan
Ankilozan Spondilitli Hastalarda Gastrointestinal Yaşam Kalitesinin
Değerlendirilmesi
Dr.Cüneyt EMREOĞLU**

Ankilozan Spondilit (AS) aksiyel iskeleti ve periferik eklemleri etkileyebilen, yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olan, yaşam kalitesini düşüren, kronik, sistemik, inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır. AS hastalarında hem hastalık ile ilişkili olarak gastrointestinal sistemde tespit edilebilen inflamatuvar hadiseler hem de ilaç tedavilerinin yan etkilerinden dolayı çeşitli gastrointestinal yakınmalar görülebilmektedir. Bu çalışmalarda; son yıllarda kullanıma giren ve daha potent biyolojik ilaçlar olan ANTI-TNF ilaçların hastaların gastrointestinal yaşam kaliteleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran, Modifiye New-York veya ASAS kriterlerini karşılayan 18-60 yaş arası 123 Ankilozan Spondilit tanılı olgu ve kontrol grubu olarak sistemik hastalığı olmayan 51 sağlıklı hastane çalışmanı dahil edildi. Yaş, cinsiyet bilgileri yanında, hastalık aktivitesi için BASDAI skorları, fonksiyonel kapasite BASFI skorları ve gastrointestinal yaşam kalitesini değerlendirmek için GIQLI testi skorları hesaplandı. Gastrointestinal yaşam kalite indeksi (Gastro-Intestinal Quality of Life Index-GIQLI) ölçeği, gastrointestinal sistemle ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Veri analizi SPSS 17.0 programı (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) kullanılarak yapılmıştır.

Hasta grubunda 57 kadın (%46.3) 66 erkek (%53.7), kontrol grubunda 25 kadın (%49), 26 erkek (%51) vardı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0,05$) Hasta grubunda bakılan BASDAI median değeri 4.58 ± 2.28 , BASFI median değeri 3.28 ± 2.63 , kontrol grubunda bakılan BASDAI median değeri 1.14 ± 1.16 , BASFI median değeri 0.2 ± 0.5 idi. İki grup arasında BASDAI ve BASFI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). AS hasta grubu GIQLI toplam skor median

değeri 96.89±22.95, kontrol grubu GIQLI toplam skor median değeri 121.98±11.19 idi. İki grup arasında GIQLI toplam skor açısından ve GIQLI alt grup skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı(p<0.05).

Çalışmamızda, AS hastalarında GIQLI skorlarından anlaşılacağı üzere gastrointestinal yaşam kalitesinin gerek hastalık aktivitesi, gerek kullanılan tedaviler gerekse de psikososyolojik faktörler nedeni ile olumsuz etkilendiği görölmüştür. Tüm AS hasta gruplarında ortaya çıkan gastrointestinal semptomların, hastalığa bağımlı sempomların, fiziksel semptomların, sosyal semptomların, psikolojik semptomların AS'li hastaların gastrointestinal hayat kalitesi üzerine olumsuz etkisinin bulunması , hastaların acı çekmesine ve sakatlığa katkıda bulunmasından dolayı , gastrik şikayetler, hastalık aktivitesi ile bu şikayetlerin ilişkisi , bağırsak flora metabolizması ve diyet ile ilgili , yaşam kalitesi ile ilgili kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, GIQLI

7.ABSTRACT

Evaluation of Concervative Treatment or Anti-TNF Therapy For Gastrointestinal Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondilitis

Dr.Cüneyt EMREOĞLU

Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic systemic inflamatuary rheumatic disease which can affect axial skeleton and peripheral joints, AS can cause structurel and functional disorders, decreasing quality of life. Patients with AS can experience gastrointestinal symptoms due to inflammation incidents in gastrointestinal system caused by AS and drugs used in AS treatments. In this study, we investigated the effect of anti-TNF agents on gastrointestinal symptomes.

In this study there was a patient group includes 123 AS diagnosed patients who consulted Pamukkale University department of Internal Medicine-Rheumatology clinic and meets Modified New York criteria were included into study. As a control group were involved in the study 51 employee of Pamukkale University Hospital without any systemic desease. Age, gender, BASDAI score for desease activity level, BASFI score for fonctional capacity and GIQLI score for gastrointestinal life quality are estimated. Gastro-Intestinal Quality of Life Index-GIQLI is a scale for estimating gastrointestinal life quality. SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) is used for analysing data.

There were 123 patients (57 female %46.3, 66 male (53.7) and 51 healty controls (25 female %49 , 26 male (%51)) in this study. Age and gender were not statically different between groups ($p>0,05$). (BASDAI mean value in patient group were 4.58 ± 2.28 , BASFI mean value 3.28 ± 2.63 , BASDAI mean value in control group were 1.14 ± 1.16 and BASFI mean value 0.2 ± 0.5 . Variation BASDAI and BASFI scores among groups were statically significant ($p<0.001$.) Total GIQLI score in patient group were 96.89 ± 22.95 and in control gruop were 121.98 ± 11.19 . Variation in GIQLI total score and subgroup scores were statically significant ($p<0.05$).

In our study, as seen in GIQLI scores, gastrointestinal life quality were lowered which maybe due to desease activity, treatment side effects or psychosocial factors. In AS patient groups, gastrointestinal symptoms, desease related symptoms, physical symptoms, social symptoms and psicologic symptoms has negative

influence in gastrointestinal life quality and can cause pain and can be a part of disability. Therefore, further studies about gastric symptoms, disease activity and relation between them, intestinal flora metabolism, diet and life quality.

Keyword: Ankylosing Spondylitis, GIQLI

KAYNAKLAR

- 1) E. Toussiro, P. Saas, M. Deschamps, F. Pouthier, L. Perrot, S. Perruche, J. Chabod, P. Tiberghien, D. Wendling: Increased production of soluble CTLA-4 in patients with spondylarthropathies correlates with disease activity, *Arthritis Research & Therapy* 2009,11:R101 (doi:10.1186/ar2747).
- 2) W.-Y.Lee, Y-H.Chang, M-K. Lo , et al : Polymorphisms of cytotoxic T lymphocyteassociated antigen-4 and cytokine genes in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis, 2009 John Wiley&Sons A/S *Tissue Antigens* 75,119-126 (doi:10.1111/j.1399-0039.2009.*1411.x).
- 3) Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(supplement 3):8.
- 4) 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.
- 5) Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71.
- 6) Gensler L. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology* vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p. 1129-34.
- 7) Y. Akkoc, A. G. Karatepe, S. Akar, Y. Kirazli ve N. Akkoc, «A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity,» *Rheumatol Int*, cilt 25, no. 4, pp. 280-4, 2005.
- 8) A. G. Karatepe, Y. Akkoc, S. Akar, Y. Kirazli ve N. Akkoc, «The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity.,» *Rheumatol Int*, cilt 25, pp. 612-618, 2005.
- 9) B. Yanik, Y. K. Gursel, S. Kutlay, S. Ay ve A. H. Elhan, «Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS.,» *Clin Rheumatol*, cilt 24, no. 1, pp. 41-7, 2005.
- 10) A. Calin, «The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome.,» *J Rheumatol*, cilt 22, no. 4, pp. 740-744, 1995.
- 11) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68(Suppl 2) : ii1 – 44 .
- 12) Şendur Ö, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 2(2) : 31 – 35.
- 13) Jan Tore Gran, Gunnar Husby. HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *Journal of Medical Genetics* 1995;32:497-501.
- 14) M. Rudwaleit, «Classification and epidemiology of spondyloarthritis,» %1 içinde *Rheumatology*, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2011, pp. 1123-1127.
- 15) T. M. Alfonse ve N. Kalyani, «Integrative Structural Biomechanical Concepts of Ankylosing Spondylitis,» *Arthritis*, pp. 1-17, 2011.
- 16) M. A. Khan, «A worldwide overview - The epidemiology of HLA-B27 and associated spondyloarthritis,» %1 içinde *THE SPONDYLARTHROITIDES*, London, Oxford University Press, 1998, pp. 17-26.
- 17) F. Onen, S. Akar, M. Birlik, I. Sari, M. A. Khan, O. Guler, A. Ergor, M. Manisali ve N. Akkoc, «Prevalence Of Ankylosing Spondylitis And Related Spondyloarthritides In An Urban Area Of Izmir, Turkey.,» *J Rheumatol*, cilt 35, no. 2, pp. 305-309, 2008.
- 18) E. T. Carter, C. H. McKenna, D. D. Brian ve L. T. Kurland, «Epidemiology of ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota,» *Arthritis Rheum*, cilt 22, pp. 365-70, 1979.
- 19) O. Kaipainen-Seppanen, K. Aho ve M. Heliovaara, «Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland,» *J Rheumatol*, cilt 24, pp. 496-99, 1997.

- 20) M. J Philip, Spondyloarthritis Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(3):203-9.
- 21) G.Slobodin, I. Rosner, D. Rimar, N. Boulman, M. Rozenbaum, M. Odeh: Ankylosing Spondylitis:Field in Progress.*IMAJ* 2012,14;763-767.
- 22) H. Locht, E. Kihlstrom, F.D. Lindstrom: Reactive arthritis after salmonella among medical doctors: study of an outbreak. *J Rheumatol* 1993; 20:845-8.
- 23) J.D. Taurog: The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007;56:2478–81.
- 24) M.A. Brown: Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:318–323.
- 25) P.K. Gregersen, L.M. Olsson: Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:363–391.
- 26) R. Imrich, J. Rovensky, M. Zlnay, Z. Radikova, L. Macho, M. Vigas, J. Koska: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:671–674.
- 27) E. Vinet, C. Pineau, C. Gordon, A.E. Clarke, S. Bernatsky: Anti-TNF therapy and pregnancy outcomes in women with inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2009 Jan;5(1):27-34.
- 28) Ankylosing spondylitis and urogenital infection. *Br Med J* 1960;1:865–6.
- 29) P.A.Csango, M.T. Upsahl, O. Romberg, L. Kornstad, I. Sarov: Chlamydia trachomatis serology in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1987;6:384–90.
- 30) E. Kihlstrom, A. Gronberg, A. Bengtsson: Immunoblot analysis of antibody response to Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1989;18:377–83.
- 31) M. van der Paardt, J.C.van Denderen, A.J. van den Brule, S.A. Morre, I.E. van der Horst-Bruinsma, P.D. Bezemer, et al: Prevalence of Chlamydia trachomatis in urine of male patients with ankylosing spondylitis is not increased. *Ann Rheum Dis* 2000;59:300–2.
- 32) H.Y. Chung, P. Machado, D. van der Heijde, M.A. D'Agostino, M. Dougados: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 809-16.
- 33) R.G. Francois, L. Neure, J. Sieper, J. Braun: Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumor necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann RheumDis* 2006; 65:713-20.
- 34) H. Appel, R. Maier, P. Wu, et al: Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R95.
- 35) D.L. Longo, D.L. Kasper, J.L. Jameson: The Spondyloarthritides Pathogenesis. *Harrison Internal Medicine*, 18th ed, 2012:2774.
- 36) M. Rudwaleit, S. Siepert, Z. Yin, et al: Low T cell production of TNF-alpha and INFgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2000;60:36-42.
- 37) M. Khan: Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896–907.
- 38) M. Rudwaleit, et al: Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*2006;54(2):569–578.
- 39) M. Rudwaleit, M. Khan, J. Sieper: The Challenge of Diagnosis and Classification of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52(4):1000–1008.
- 40) J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit, A. Boonen, A. Zinch: Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(sup iii):iii8–iii18.
- 41) M. Rudwaleit M, et al: Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*2006;54(2):569–578.
- 42) J. Sieper, J. Braun ve M. Rudwaleit, «Ankylosing Spondylitis: an overview,» *Ann Rheum Dis*, cilt 61, pp. 8-18, 2002.

- 43) F. Gandjbakhch, L. Terslev ve F. Joshua, «Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives,» *Arthritis Res Ther*, cilt 13, no. 6, p. R188, 2011.
- 44) L. Gensler, «Clinical Features of ankylosing spondylitis, » %1 içinde *Rheumatology*, Philadelphia, Mosby Elsevier, 2011, pp. 1129-1134.
- 45) L. Bergfeldt, «HLA-B27-associated cardiac disease,» *Ann Intern Med.*, cilt 127, pp. 621-9, 1997.
- 46) U. Dincer ve E. Cakar, «The Pulmonary Involvement in Rheumatic Diseases: Pulmonary Effects of Ankylosing Spondylitis and Its Impact on Functionality and Quality of Life,» *Tohoku. J. Exp. Med.*, cilt 212, pp. 423-430, 2007.
- 47) Erdem CZ, Erdem LO, Tor M. Ankilozan Spondilitin Solunum Sistemi Tutulumu: Radyolojik Yaklaşım. *Toraks Dergisi*. 2005;6(1):73-76.
- 48) Şendur F, Karadağ F, Çildağ O, Başar A, Yıldırım T. Ankilozan Spondilitli Olgularda Akciğer Tutulumunun Akciğer Grafisi, Solunum Fonksiyon Testi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Araştırılması. *Toraks Dergisi*. 2001;2(1):50-52
- 49) Ünal A, Gülmez İ, Keleştimur F, Özesmi M. Ankilozan Spondilit ve Akciğer Tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1991;9(6):450-4.
- 50) Michael Ehrenfeld *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 26 (2012)
- 51) Arasil T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91.
- 52) Van der Linden S 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 Jun;68(6):777-83.
- 53) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83
- 54) Rudwaleit M, J. T. William. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24 (2010) 589–604.
- 55) Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia, 2003:1161-81.
- 56) Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 584-9.
- 57) Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann Rheum Dis* 1972;31:1-8.
- 58) M. Englbrecht, I. H. Tarner, D. M. Van der Heijde, B. Manger, C. Bombardier ve U. Müller-Ladner, «Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review,» *J Rheumatol Suppl.*, cilt 90, pp. 3-10, 2012.
- 59) F. D. Hart ve D. Strickland, «Measurement of spinal mobility,» *Ann. rheum. Dis.*, cilt 33, pp. 136-139, 1974.
- 60) T. R. Jenkinson, H. C. Whitelock, L. G. Kennedy, S. L. Garrett ve A. Calin, «Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index,» *J Rheumatol*, cilt 21, no. 9, pp. 1694-8, 1994.
- 61) K. L. Haywood, A. M. Garratt, K. Jordan, K. Dziedzic ve P. T. Dawes, «Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness,» *Rheumatology (Oxford)*, cilt 43, no. 6, pp. 750-7, 2004.
- 62) S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford ve A. Calin, «A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,» *J Rheumatol*, cilt 21, no. 12, pp. 2286-91, 1994.
- 63) A. Calin, J. P. Nakache, A. Gueguen, H. Zeidler, H. Mielants ve M. Dougados, «Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (BathAnkylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?,» *Rheumatology (Oxford)*, cilt 38, no. 9, pp. 878-82, 1999.
- 64) L. Heuft-Dorenbosch, A. Spoorenberg, A. van Tubergen ve R. Landewe, «Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis,» *Ann Rheum Dis*, cilt 62, no. 2, pp.

127-132, 2003.

- 65) M. C. W. Creemers, M. J. A. M. Franssen, M. A. Van't Hof ve F. W. J. Gribnau, «Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system,» *Ann Rheum Dis*, cilt 64, pp. 127-129, 2005.
- 66) J. Braun, X. Baraliakos, W. Golder, K. G. Hermann, J. Listing, J. Brandt ve e. al, «Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems,» *Ann Rheum Dis*, cilt 63, no. 9, pp. 1046-55, 2004.
- 67) M. A. D'Agostino, R. Said-Nahal, C. Hacquard-Bouder, J. L. Brassier ve M. Dougados, «Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study,» *Arthritis Rheum*, cilt 48, no. 2, pp. 523-33, 2003.
- 68) L. C. Doward, A. Spoorenberg, S. A. Cook, D. Whalley, P. S. Hell, L. J. Kay ve e. al, «Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis,» *AnnRheumDis*, cilt 62, no. 1, pp. 20-6, 2003.
- 69) N. Hisli, «Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği,» *Psikoloji Dergisi*, cilt 7, pp. 3-13, 1989.
- 70) A. Spoorenberg, D. van der Heijde, E. de Klerk, M. Dougados, K. de Vlam, H. Mielants, et al: Relative value of the erythrocyte sedimentation rate and Creactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
- 71) D. van der Heijde, B. Dijkmans, P. Geusens, J. Sieper, K. DeWoody, P. Williamson, 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.
- 72) M-C. Park, S-W. Lee, S-T.Choi, Y-B. Park, S-K.Lee: Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(suppl):S641.
- 73) 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.
- 74) Reveille JD, Arnett FC: Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592.
- 75) Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's" disease. *Am J Pathol* 1953;29(3):471-503.
- 76) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):227-34.
- 77) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, et al. Elevated IgG4 concentration in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004;33(6):432-3.
- 78) J. Zochling, D. Van der Heijde ve R. Burgos-Vargas, «ASAS/EULAR recommendatitons for the management of ankylosing spondylitis,» *Ann Rheum Dis*, cilt 65, no. 4, pp. 442-52, 2006.
- 79) H. Dagfinrud, T. K. Kvien ve K. B. Hagen , «The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis,» *J Rheumatol*, cilt 32, no. 10, pp. 1899-906, 2005.
- 80) Kabasakal Y. Sjogren Sendromu. In: Gumusdis G. Doganavsargil E, eds. *Klinik Romatoloji İstanbul*; Deniz Matbaası;1999:333-8.
- 81) Mark L Francis: Sjögren's syndrome. www.emedicine.com
- 82) Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren syndrome in Slovenia. *Rheumatology* 1999;38:164-70.
- 83) Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral component of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(3):571-89.
- 84) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):1-14.

- 85) Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Prac* 2009;63:954-61.
- 86) Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, et al. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's Syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-25.
- 87) A. Barr, A. Keat: Spondyloarthritides: evolving therapies. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:221.
- 88) J. Braun, J. Brandt, J. Listing, A. Zink, R. Alten, W. Golder, E. Gromnica-Ihle, H. Kellner, A. Krause, M. Schneider, H. Sorensen, H. Zeidler, W. Thriene, J. Sieper: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002, 359:1187-1193.
- 89) M. Rudwaleit, J. Listing, J. Brandt, J. Braun, J. Sieper: Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:665-670.
- 90) J. Brandt, A. Khariouzov, J. Listing, H. Haibel, H. Sorensen, L. Grassnickel, M. Rudwaleit, J. Sieper, J. Braun: Six-month results of a double-blind, placebocontrolled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:1667-1675.
- 91) A. Gottlieb, N.J. Korman, K.B. Gordon, S.R. Feldman, M. Lebwohl, J.Y. Koo, A.S. van Voorhees, C.A. Elmets, C.L. Leonardi, K.R. Beutner, R. Bhushan, A. Menter: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:851-864.
- 92) A. Boonen, T. Brinkhuizen, R. Landewe, D. van der Heijde, J.L. Severens: Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:1123-1128.
- 93) W.P. Maksymowych, K.L. Gooch, R.L. Wong, H. Kupper, D. van der Heijde: Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010, 37:385-392.
- 94) D. van der Heijde, C. Han, K. DeVlam, G. Burmester, F. van den Bosch, P. Williamson, M. Bala, J. Han, J. Braun: Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2006, 55:569-574.
- 95) P. Emery, P. Durez, M. Dougados, C.W. Legerton, J.C. Becker, G. Vratsanos, H.K. Genant, C. Peterfy, P. Mitra, S. Overfield, K. Qi, R. Westhovens: Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010, 69:510-516.
- 96) Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS) Denis Poddubnyy, Kay-Geert A Hermann, Johanna Callhoff, Joachim Listing, Joachim Sieper *Annals of the rheumatic diseases* (Impact Factor: 10.38). 01/2014; 73(5). DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204248
- 97) B. J. Van Royen ve A. De Gast, «Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment.» *Ann Rheum Dis*, cilt 58, no. 7, pp. 399-406, 1999.
- 98) L. Y. Shih, T. H. Chen, W. H. Lo ve D. J. Yang, «Total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: longterm followup.» *J Rheumatol*, cilt 22, no. 9, pp. 1704-9, 1995.
- 99) Laval SH, Timms A, Edwards S, et al. Whole genome screening in ankylosing spondylitis: Evidence of non MHC genetic susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:916-926.

- 100) Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk developing ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 101) T. M. Alfonse ve N. Kalyani, «Integrative Structural Biomechanical Concepts of Ankylosing Spondylitis,» *Arthritis*, pp. 1-17, 2011.
- 102) L. Wonuk, J. D. Reveille ve J. C. Davis, «Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort,» *Ann Rheum Dis.*, cilt 66, no. 5, pp. 633-638, 2007
- 103) Chamberlain MA. Socio-economic effects of ankylosing spondylitis in females: a comparison of 25 female with 25 male subjects. *Int Rehabil Med* 1983;5:149-53.
- 104) Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, on behalf of the MARche Pain Prevalence Investigation Group (MAPPING) Study: Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23:819-28.
- 105) Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F: Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 49:483-487.
- 106) Ward NH: Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999, 12:247-55.
- 107) Gladman DD: Disability and quality of life considerations: psoriatic arthritis. In *Psoriasis and psoriatic arthritis: an integrated approach* Edited by: Gordon GB, Ruderman E. Heidelberg: Springer-Verlag; 2005:118-23.
- 108) Ware J, Sherbourne CD: The MOS 36-item short form health survey (SF-36). 1. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992, 30:473-81.
- 109) M. I. V. Jayson, P. R. Salmon, W. J. Harrison Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis *Gut* 1970;11:6 506-511doi:10.1136/gut.11.6.506
- 110) Wright, R., Lumsden, K., Luntz, M. H., Sevel, D., and Truelove, S. C. (1965). Abnormalities of the sacro-iliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *Quart. J. Med.*, 34, 229-236.
- 111) Björn Sundström & Solveig Wällberg-Jonsson & Gunnar Johansson. Clinical Rheumatology. 2011 Jan;30(1):71-6. doi: 10.1007/s10067-010-1625-x. Epub 2010 Nov 27

9.EKLER

EK1: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ

(BASDAI)

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

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

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

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

• 1/2 saat 1 saat 1,5 saat 2 saat veya daha fazla

1 _____ I _____ I _____ I _____ I

BASDAI SKOR: 5 ve 6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

EK 2: BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKS (BASFI)

Aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde ne ölçüde yapabileceğinizi göstermek için lütfen aşağıdaki çizgiler üzerinde işaret koyunuz.(son bir hafta için)

1. Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz ?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

2. Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

3. Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan

uzanabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

4. İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

5. Yerde sırustü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

6. Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

7. Her basamağa bir adım atarak , merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

8. Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz ?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

9. Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri , spor yapabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

10. Evde ya da iş yerinde , bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz?

KOLAY 0

10 İMKANSIZ

TOPLAM /10 (BASFI SKOR)

TOPLAM 100

EK 3: GASTROİNTESTİNAL YAŞAM KALİTESİ İNDEKSİ SKORLAMASI

ADI SOYADI:

HASTA NO:

1.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta karın ağrınız oldu?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

2.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta karnınızın üst kısımlarında dolgunluk hissettiniz?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

3.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta karnınızda gaz sancısı oldu?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

4.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta makattan yoğun gaz çıkartma ihtiyacınız oldu?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

5.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta yoğun geğirme ya da ağızdan gaz çıkartma ihtiyacınız oldu?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

6.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta karnınızdan gelen yoğun sesler nedeniyle sıkıntı yaşadınız?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

7.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta hızlı barsak hareketleriniz nedeniyle sıkıntı yaşadınız?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

8.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta keyifle yemek yediniz?

Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

9.Hastalığınız nedeniyle yediğiniz yemekleri ne kadar kısıtladınız?

- Çok fazla çok bir miktar az Hiç

10.Geçtiğimiz 2 hafta içinde günlük stresle ne kadar iyi baş edebildiniz?

- çok kötü kötü orta iyi çok iyi

11.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta hasta olduğunuz için mutsuzdunuz?

- Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

12.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta hastalığınız için sinirli ya da endişeliydiniz?

- Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

13.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta genel hayatınızla ilgili mutluydunuz?

- Hiçbir zaman nadiren Bazen genellikle Her zaman

14.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta hastalığınız için hayal kırıklığı yaşadınız?

- Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

15.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta kendinizi yorgun hissettiniz?

- Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

16.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta kendinizi kötü hissettiniz?

- Her zaman genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

17.Geçtiğimiz hafta hiç gece uyandınız mı?

- Her gece 5-6 gece 3-4 gece 1-2 gece Hiç

18.Hastalığınız nedeniyle görünüşünüzdeki değişikliklerden dolayı sorun yaşadınız mı?

- fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

19. Hastalığınız nedeniyle görünüşünüz bozuldu mu?

- fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

20. Hastalığınız nedeniyle sabrınız ya da tahammülünüz azaldı mı?

fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

21. Hastalığınız nedeniyle kendinizi işe yaramaz hissediyor musunuz?

fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

22. Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta günlük aktivitelerinizi tam olarak yapabildiniz mi?

her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

23. Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta genellikle yaptığınız eğlenceli işleri yada hobilerinizi yapabildiniz?

her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

24. Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta hastalığınızın tıbbi tedavileri nedeniyle sorun yaşadınız?

her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

25. Hastalığınız nedeniyle yakın çevrenizdeki insanlarla ilişkileriniz ne derecede bozuldu?

fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

26. Hastalığınız nedeniyle cinsel hayatınız ne derecede bozuldu?

fazlasıyla oldukça bir miktar çok az Hiç

27. Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta midenizden yukarıya ağızınıza doğru gelen yiyecek ya da sıvılar nedeniyle sorun yaşadınız?

her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

28. Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta yavaş yemek yeme hızınız nedeniyle sorun yaşadınız?

her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

29.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta yutma güçlüğü yaşadınız?

- her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

30.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta ani tuvalete gitme ihtiyacı nedeniyle sorun yaşadınız?

- her zaman genellikle bazen nadiren Hiçbir zaman

31.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta ishal nedeniyle sorun yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

32.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta kabızlık nedeniyle sorun yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

33.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta bulantı nedeniyle sorun yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

34.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta gaytada kan görme sorunu yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

35.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta mide ekşimesi yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman

36.Geçtiğimiz 2 hafta içinde ne sıklıkta gayta çıkışınızı kontrol edemediğiniz için sorun yaşadınız?

- Her zaman Genellikle Bazen Nadiren Hiçbir zaman