



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI  
ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM  
PROLİDAZ DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTE  
GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgi BAŞPINAR**

**KAYSERİ-2015**



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI**  
**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM**  
**PROLİDAZ DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTE**  
**GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgi BAŞPINAR**

**Danışman**  
**Prof. Dr. Mehmet KIRNAP**

**KAYSERİ-2015**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden itibaren hep bir baba olarak gördüğüm en sıkıntılı zamanlarımda bile şefkatli, yardımsever, yol gösterici, babacan tavırlarıyla yanımda olan, aynı zamanda tezimin her aşamasında bana her türlü kolaylığı sağlayan hayatım boyunca hep minnettar kalacağım, saygı ve sevgiyle anacağım sayın hocam Prof. Dr.Mehmet Kırap'a teşekkür ederim.

Hoşgörülü tavrı ve nazık, anlayışlı duruşuyla bu bölümü tercih etmeme sebep olan ve asistanlığım boyunca da aynı nezaketli ve anlayışlı haliyle davranan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr.Hüseyin Demir' e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca hep güler yüzü, uyumlu, anlayışlı ve sakin haliyle hasta danışmaktan mutluluk duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Çalış' a teşekkür ederim.

Romatoloji ve akademik yönden engin bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve her zaman hocamız olduğu için gurur duyduğum Romatoloji Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum, aynı iş ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman güler yüzlü ve uyumlu olan hemşire, sekreter, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hep doktor olmam için dua eden ve bugünlere gelmemi sağlayan, duaları, sevgileri ve sonsuz güvenleriyle hep yanımda olan rahmetli babam ve canım anneme, tezimin her aşamasında maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen, tüm yükü üzerine alması sayesinde her zorluğun üstesinden geldiğim, sonsuz şefkat ve sevgi dolu bir baba olan canım eşim Dr. Osman Başpınar'a ve neşe kaynaklarımız biricik oğullarım Ali ve Mehmet Emin'e teşekkür ederim.

**Dr. Sevgi BAŞPINAR**

**Aralık 2015, KAYSERİ**

# İÇİNDEKİLER

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                     | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                  | ii   |
| KISALTMALAR .....                                  | iv   |
| TABLolar LİSTESİ.....                              | vi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                              | vii  |
| ÖZET.....                                          | viii |
| ABSTRACT .....                                     | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3    |
| 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT .....                     | 3    |
| 2.1.1.Tarihçe .....                                | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                          | 5    |
| 2.1.3. Genetik.....                                | 6    |
| 2.1.4. Etyopatogenez.....                          | 6    |
| 2.1.5. Klinik Bulgular .....                       | 8    |
| 2.1.5.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu .....        | 8    |
| 2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar ..... | 9    |
| 2.1.6. Fizik Muayene Bulguları .....               | 11   |
| 2.1.7. Laboratuar Bulguları.....                   | 13   |
| 2.1.8. Görüntüleme .....                           | 13   |
| 2.1.8.1. Konvansiyonel Radyografi.....             | 13   |
| 2.1.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....        | 14   |
| 2.1.8.3. Bilgisayarlı Tomografi.....               | 15   |
| 2.1.8.4. Ultrasonografi .....                      | 15   |
| 2.1.8.5. Sintigrafi.....                           | 15   |
| 2.1.9. Tedavi .....                                | 15   |
| 2.1.9.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler .....      | 17   |

|                                                                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler .....                                                                             | 18        |
| 2.1.9.2.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) .....                                                        | 18        |
| 2.1.9.2.2. Kortikosteroidler .....                                                                                | 18        |
| 2.1.9.2.3. Hastalık Modifiye Edici anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs [DMARD])..... | 18        |
| 2.1.9.2.4 Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri .....                                    | 19        |
| 2.1.9.2.5 Diğer biyolojik ajanlar.....                                                                            | 22        |
| 2.2. KOLLAJEN.....                                                                                                | 22        |
| 2.3. PROLİDAZ .....                                                                                               | 23        |
| 2.3.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri.....                                                                      | 23        |
| 2.3.2. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi .....                                                       | 24        |
| <b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>                                                                                | <b>26</b> |
| 3.1. HASTA SEÇİMİ .....                                                                                           | 26        |
| 3.2. DEĞERLENDİRME .....                                                                                          | 27        |
| 3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi .....                                                                            | 27        |
| 3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....                                                             | 27        |
| 3.2.3. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi .....                                                       | 28        |
| 3.3. LABORATUVAR DEĞERLENDİRME .....                                                                              | 29        |
| 3.3.1. Prolidaz Düzeyi Ölçümü.....                                                                                | 30        |
| 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                                                   | 32        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                                          | <b>33</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                                                          | <b>39</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                                                                          | <b>54</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                                                            | <b>55</b> |
| <b>EKLER.....</b>                                                                                                 | <b>67</b> |
| <b>TEZ ONAY SAYFASI.....</b>                                                                                      | <b>71</b> |

## KISALTMALAR

|               |                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADA</b>    | : Adalimumab                                                                                                                   |
| <b>AS</b>     | : Ankilozan spondilit                                                                                                          |
| <b>ASAS</b>   | : Assessment of Spondyloarthritis International Society                                                                        |
| <b>ASQoL</b>  | : Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi                                                                                    |
| <b>ASSERT</b> | : Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial |
| <b>BASDAI</b> | : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi                                                                           |
| <b>BASFI</b>  | : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks                                                                                  |
| <b>BASMI</b>  | : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi                                                                                   |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı tomografi                                                                                                       |
| <b>CIOMS</b>  | :Tıp Bilimleri Uluslararası Örgütler Konseyi                                                                                   |
| <b>CRP</b>    | : C-reaktif protein                                                                                                            |
| <b>DMARD</b>  | : Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar                                                                               |
| <b>ERAP1</b>  | : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1                                                                                        |
| <b>ESH</b>    | : Eritrosit sedimentasyon hızı                                                                                                 |
| <b>ESSG</b>   | : European Spondyloarthropathy Study Group                                                                                     |
| <b>ETN</b>    | : Etanersept                                                                                                                   |
| <b>EULAR</b>  | : Eurapean League Against Rheumatism/Avrupa Romatizma Birliği                                                                  |
| <b>FABERE</b> | : Fleksiyon-Abduksiyon-Eksternal Rotasyon-Ekstansiyon                                                                          |
| <b>FADIR</b>  | : Fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon                                                                                       |
| <b>FKS</b>    | : Fiziksel komponent skoru                                                                                                     |
| <b>HDL</b>    | : High-density lipoprotein                                                                                                     |
| <b>HLA</b>    | : Human leukocyte antigen/İnsan Lökosit Antijen                                                                                |
| <b>IFN</b>    | : İnfliksımab                                                                                                                  |
| <b>İBA</b>    | : İnflamatuar bel ağrısı                                                                                                       |
| <b>İBH</b>    | : İnflamatuar barsak hastalığı                                                                                                 |
| <b>KS</b>     | : Kortikosteroid                                                                                                               |

|                                |                                                |
|--------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>MASES</b>                   | : Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru |
| <b>MEI</b>                     | : Mander Entezit İndeksi                       |
| <b>MHC</b>                     | : Major histocompatibility complex             |
| <b>MKS</b>                     | : Mental komponent skoru                       |
| <b>MRG</b>                     | : Manyetik rezonans görüntüleme                |
| <b>MTX</b>                     | : Metotreksat                                  |
| <b>NSAİİ</b>                   | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç             |
| <b>PsA</b>                     | : Psöriatik artrit                             |
| <b>RA</b>                      | : Romatoid artrit                              |
| <b>ReA</b>                     | : Reaktif artrit                               |
| <b>SAA</b>                     | :Serum amiloid-A                               |
| <b>SA-HRP</b>                  | : Streptavidin-Horseradish Peroxidase          |
| <b>SF-36</b>                   | : Kısa form-36                                 |
| <b>SİE</b>                     | : Sakroiliak eklem                             |
| <b>SpA</b>                     | : Spondiloartropati                            |
| <b>STIR</b>                    | : Short-tau inversion recovery                 |
| <b>TDM</b>                     | :Tragus-duvar mesafesi                         |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b>  | : Transforming growth faktör- $\beta$          |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekrozis faktör- $\alpha$              |
| <b>USG</b>                     | : Ultrasonografi                               |
| <b>ÜK</b>                      | : Ülseratif Kolit                              |
| <b>VAS</b>                     | : Vizüel analog skala                          |
| <b>VKİ</b>                     | : Vücut kitle indeksi                          |

## TABLÖLER LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                               |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Modifiye New York sınıflama kriterleri .....                                                                                                  | 4  |
| <b>Tablo 2.</b>  | İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri. ....                                                                                                      | 8  |
| <b>Tablo 3.</b>  | AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri .....                                                                                   | 16 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Ankilozan spondilitte tedavi.....                                                                                                             | 17 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirmesi.....                                                                       | 28 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Gruplar arası demografik değişkenlerin karşılaştırılması .....                                                                                | 34 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Aktif ve inaktif gruplar arası VAS, BASDAI, ESH, CRP, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları karşılaştırılması .....                 | 34 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Gruplar arası prolidaz değerlerinin karşılaştırılması .....                                                                                   | 35 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Aktif grupta Anti TNF tedavi öncesi ve sonrası VAS, BASDAI, ESH, CRP, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları karşılaştırılması ..... | 35 |
| <b>Tablo 10.</b> | Aktif grupta Anti TNF tedavi öncesi ve sonrası prolidaz değerlerinin karşılaştırılması .....                                                  | 36 |
| <b>Tablo 11.</b> | Belirteçlerin aktifler ve inaktifleri ayırt etme performanslarının incelenmesi (ROC Analizi) .....                                            | 36 |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                  |                                                                                                                        |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Spondiloartropatiler.....                                                                                              | 3  |
| <b>Şekil 2.</b>  | Aksiyel spondiloartritler için Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) sınıflama kriterleri ..... | 5  |
| <b>Şekil 3.</b>  | Schober testi .....                                                                                                    | 11 |
| <b>Şekil 4.</b>  | AS'li hastada postür. ....                                                                                             | 12 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolinazın Yeri .....                                                                   | 25 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Fiziksel ve Mental komponent skorlarının ölçekleri.....                                                                | 29 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Prolidaz standart grafiği .....                                                                                        | 31 |
| <b>Şekil 8.</b>  | BASDAI, VAS, SF-36 FKS,SF-36 MKS, CRP, ESH ve prolidaz değerlerinin ROC Eğrileri .....                                 | 37 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Prolidazın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi .....                                     | 38 |
| <b>Şekil 10.</b> | VAS'ın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi.....                                          | 39 |
| <b>Şekil 11.</b> | SF-36 FKS'nın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi.....                                   | 40 |
| <b>Şekil 12.</b> | SF-36MKS'nın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi.....                                    | 41 |
| <b>Şekil 13.</b> | CRP'nin AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi.....                                         | 42 |
| <b>Şekil 14.</b> | ESH'nin AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi.....                                         | 43 |

# ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM PROLİDAZ DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTE GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi henüz bilinmeyen, human leukocyte antigen (HLA)-B27 geni ile ilişkili, genç yaşta sinsi başlangıçlı, intermittan alevlenmelerle seyreden, sakroiliak eklem ve omurgayı tutan, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. AS’de klinik tablo farklı hastalar arasında çok çeşitli olduğundan hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabın klinik değerlendirmesi güçtür. Dolayısı ile AS’nin tanısı, kontrolü ve tedavisinde çeşitli güçlüklerle karşılaşmaktadır. Günümüzde birçok romatolojik hastalığın takibinde kullanılan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları, hastalık sürecini kapsamlı olarak yansıtamadıkları için her zaman hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermezler ve bu nedenle romatoid artrit (RA) olduğu gibi tatmin edici bir geçerlilikleri bulunmamaktadır.

Kollajen, vücudumuzda en fazla bulunan protein olup bağ doku iskeletinin temelini oluşturur ve hücre hareketi, yara iyileşmesi, fibrozis ve inflamasyon için önemlidir. Prolidazın kollajen metabolizmasında yer alan amino asitlerin C terminalindeki prolin ve hidroksiprolin içeren dipeptidleri yıkan tek enzim olması nedeniyle bu iki amino asit bakımından oldukça zengin bir protein olan kollajenin yapım ve yıkımı ile direkt olarak ilişkili olması beklenir.

Ankilozan spondilitteki azalmış fiziksel fonksiyonun, kollajen metabolizmasında meydana gelen değişiklik ve fibrozis sonucu meydana gelebileceği ve bunun da prolidaz düzeyi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada aktif, inaktif AS’li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum prolidaz seviyelerini karşılaştırmayı, anti-TNF tedavisiyle aktif AS’li hastalarda serum prolidaz seviyelerindeki değişimi görmeyi ve hastalık aktivite göstergeleri ile prolidaz seviyeleri arasında ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmaya 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulan, 34'ü SGK uygulama planına göre anti TNF tedavi alması planlanan aktif grup ve 41'i BASDAI skoru <4 olan inaktif grup olmak üzere toplam 75 hasta ve inflamatuvar bel ağrısı, artrit hikayesi olmayan hastane çalışanları ve hastane ziyaretçileri arasından 30 kişi de sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Aktif ve inaktif hasta grubunda ağrı vizüel analog skala (VAS) ile, klinik olarak hastalık aktiviteleri Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi(BASDAI) ile, yaşam kaliteleri ise kısa form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. Laboratuvar olarak CRP, ESH ve prolidaz enzim düzeyi ölçüldü. Aktif gruptaki hastalar 6 ay anti TNF tedavi sonrası VAS, BASDAI, SF-36, CRP, ESH ve prolidaz enzim düzeyi için tekrar değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubundan ise prolidaz enzim düzeyi ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 34 aktif AS hastasının, 41 inaktif AS hastasının ve 30 sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması sırayla  $35.85 \pm 11.09$ ,  $35.88 \pm 10.60$  ve  $34.10 \pm 8.19$  yıl idi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından homojenite vardı. Prolidaz düzeyi aktif grupta en düşük, sağlık kontrol grubunda ise en yüksekti. Prolidaz düzeyi açısından her 3 grup arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlılık vardı. Prolidaz düzeyi aktif AS grubunda 6 aylık anti-TNF tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldi. ESH, CRP değerleri ile VAS ve BASDAI skorları aktif AS grubunda 6 aylık anti-TNF tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştü, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldi.

**Sonuç:** Bu çalışmada serum prolidaz seviyelerinin AS'li aktif hastalarda inaktif AS grubu ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu, anti-TNF tedavi sonrası prolidaz seviyesinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde yükseldiği, mevcut kullanılan BASDAI skoru ile prolidaz seviyesinin hastalığın aktifliğini ayırt etmede benzer olduğu ve AS'li hastalarda aktiviteyi değerlendirmede yeterli özgünlük ve duyarlılığa sahip olabileceği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, prolidaz, BASDAI, VAS, SF-36, anti TNF tedavi

**COMPARISON OF SERUM PROLIDASE LEVEL AND MARKERS OF  
DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS  
BEFORE AND AFTER ANTI-TNF THERAPY**

**ABSTRACT**

**Objective:** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, systemic inflammatory disease with unknown etiology which is associated with HLA-B27 gene and involves sacroiliac joints and axial skeleton. Since clinical presentation is highly variable among different patients, it is difficult to assess disease activity and treatment to response. Thus, several challenges with varying degrees are faced in the diagnosis, control and treatment of AS. Acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) currently used to monitor many rheumatic disorders aren't always parallel to disease activation since these markers fail to represent disease process thoroughly; thus, they aren't as valid as in rheumatoid arthritis.

Collagen is most abundant protein in human body, comprising mainstay of connective tissue framework. It is essential for cell mobility, wound healing, fibrosis and inflammation. Since prolidase is the only enzyme that degrades dipeptides containing proline and hydroxyproline located in C-terminal of amino acids, it is anticipated that prolidase should be directly related to production and degradation of collagen which is highly rich for proline and hydroxyproline.

In AS, it is thought that reduced physical function can occur as a result of alteration in collagen metabolism and fibrosis, suggesting that physical function can be observed by measuring prolidase level. Given this idea, we aimed to compare serum prolidase levels obtained before and after anti-TNF therapy between healthy controls and patients with active and inactive AS; and to evaluate relationship between serum prolidase levels and markers of disease activity.

**Patients and method:** The study included an active group consisting of 34 patients diagnosed as ankylosing spondylitis according to 1984 Modified New York criteria who were scheduled to anti-TNF therapy based on reimbursement plan and an inactive group consisting of 41 AS patients with BASDAI score<4. In addition, 30 healthy individuals

with no history of inflammatory back pain and arthritis were selected as controls among hospital workers and visitors. The pain was assessed by using visual analog scale (VAS) while clinical disease activity and quality of life were assessed by using Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Short Form-36 (SF-36), respectively. Also, CRP, ESR and prolidase enzyme level were measured in laboratory. The patients in active group were re-evaluated by VAS, BASDAI, SF-36, CRP, ESR and prolidase enzyme level 6 months after anti-TNF therapy while only prolidase level was measured in healthy controls.

**Findings:** Mean age was  $35.85 \pm 11.09$  years in 34 patients with active AS,  $35.88 \pm 10.60$  years in 41 patients with inactive AS and  $34.10 \pm 8.19$  in 30 healthy controls. Groups were homogenous regarding age distribution. The serum prolidase level was lowest in active AS group while it was highest in the control group. The serum prolidase level showed significant increase in active AS group after 6-months anti-TNF therapy. ESR, CRP, VAS and BASDAI scores were significantly decreased while physical and mental component summary scores were significantly increased in active AS group after 6-months anti-TNF therapy. In addition, positive correlations were detected between serum prolidase levels and ESR, CRP, VAS or BASDAI in AS patients.

**Conclusion:** In this study, it was found that serum prolidase levels were significantly lower in patients with active AS when compared to patients with inactive AS and healthy controls and that serum prolidase level showed significant increase after anti-TNF therapy; in addition, serum prolidase level was correlated to currently used criteria of disease activity with sufficient specificity and sensitivity for assessment of disease activity in AS patients.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, prolidase, BASDA, VAS, SF-36, anti-TNF therapy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi henüz bilinmeyen, human leukocyte antigen (HLA)-B27 geni ile ilişkili sakroiliak eklem ve omurgayı tutan, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. AS’de klinik tablo farklı hastalar arasında çok çeşitli olduğundan hastalık aktivitesinin ve tedaviye cevabın klinik değerlendirilmesi güçtür. Dolayısı ile AS’nin tanısı, kontrolü ve tedavisinde çeşitli derecelerde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Tüm bunlar hastalarda fonksiyonel yetersizliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır **(1)**.

Günümüzde birçok romatolojik hastalığın takibinde kullanılan C-reaktif protein (CRP) , eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları, hastalık sürecini kapsamlı olarak yansıtamadıkları için her zaman hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermezler. Bu nedenle romatoid artrit (RA) olduğu gibi tatmin edici bir geçerlilikleri bulunmamaktadır. Laboratuvar değerlerinin AS’de her zaman hastalık aktivitesini yansıtmamasından dolayı hastalık aktivitesini değerlendirmek için AS’li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda hasta tarafından doldurulan ölçekler kullanılmaya başlanmıştır **(2)**.

Kollajen vücutta en fazla bulunan protein olup, bağ doku iskeletinin temelini sağlar ve toplam vücut proteininin % 30’unu oluşturur. Kollajenin aminoasid kompozisyonu, %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksiprolin, %5-11 lizin ve hidroksilizinden oluşur. Kollajen döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için büyük önem taşımaktadır. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında

prolidaz aktif olarak görev almaktadır. Prolidaz enzimi kollajen katabolizmasında son basamakta oluşan prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin (X-prolin veya X-hidroksiprolin) intrasellüler hızlı hidrolizini katalizleyen tek enzim olması nedeniyle, kan ve doku düzeylerinde prolidaz enzim aktivitesine bakılarak kollajen metabolizması hakkında bilgi edinilebilmektedir (3,4).

Ankilozan spondilitteki azalmış fiziksel fonksiyonun, kollajen metabolizmasında meydana gelen değişiklik ve fibrozis sonucu meydana gelebileceği ve bunun da prolidaz düzeyi ölçülerek görülebileceğini düşündürmektedir. Prolidaz eksikliğinin artrit etyolojisinde rol aldığını gösteren vakalar bildirilmiştir (5).

Prolidaz ile kollajen metabolizması arasındaki ilişkiye ait bilgilerin ışığında bu çalışmada aktif ve inaktif AS'li hastalarda serum prolidaz düzeylerinde fark olup olmadığının, anti-TNF tedavi ile serum prolidaz seviyesinde değişiklik olup olmadığının, AS'li hastalarda hastalık aktivitesini yansıtan klinik ve laboratuvar parametreleriyle prolidaz arasında korelasyonun olup olmadığının ve prolidazın aktivite kriteri olarak kullanılıp kullanılamayacağının değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit etyolojisi henüz bilinmeyen HLA-B27 geni ile ilişkili omurga tutulumunun ön planda olduğu spinal eklemlerin ve bitişik yapıların inflamasyonuyla giden ve spondiloartropatiler (SpA) olarak adlandırılan bir grup hastalığın en önemli üyesidir (6). Bu grubun diğer üyeleri psöriasis ile ilişkili artrit/SpA (PsA), ülseratif kolit veya Crohn hastalığı ile ilişkili artrit/SpA (enteropatik artrit), reaktif artrit (ReA), juvenil SpA ve farklılaşmamış (undifferansiye) SpA'dır (7)(Şekil 1).



Şekil 1. Spondiloartropatiler

#### 2.1.1.Tarihçe

Ankilozan spondilitin ilk tarihsel tanımlanması 1559 yılında Realdo Colombo tarafından yazılan 'De Re Anatomica' isimli kitapta AS için tipik anormallikler gösteren



iki iskeletin anatomik özelliklerinde yapılmıştır (6). 1893 yılında Von Bechterew, 1897 yılında Strümpell ve 1898 yılında Marie tarafından detaylı AS vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle hastalık Bechterew hastalığı veya Strumpell Marie hastalığı olarak da isimlendirilmektedir. İlerleyen yıllarda X ışınının keşfedilmesiyle Krebs ve Forestier tarafından sakroiliit, Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (6). 1961 yılında Roma’da Tıp Bilimleri Uluslararası Örgütler Konseyi (CIOMS) tarafından ilk kez AS tanı kriterleri tanımlanmış, daha sonra 1966 yılında bu kriterler tekrar gözden geçirilerek New York kriterleri ortaya konmuştur. Van der Linden tarafından 1984 yılında daha önce var olan kriterlerin karşılaştırıldığı çalışmalar baz alınarak oluşturulan ve günümüzde de AS tanısı için kullanılan modifiye New York kriterleri ortaya konmuştur (Tablo 1) (6).

**Tablo 1.** Modifiye New York sınıflama kriterleri

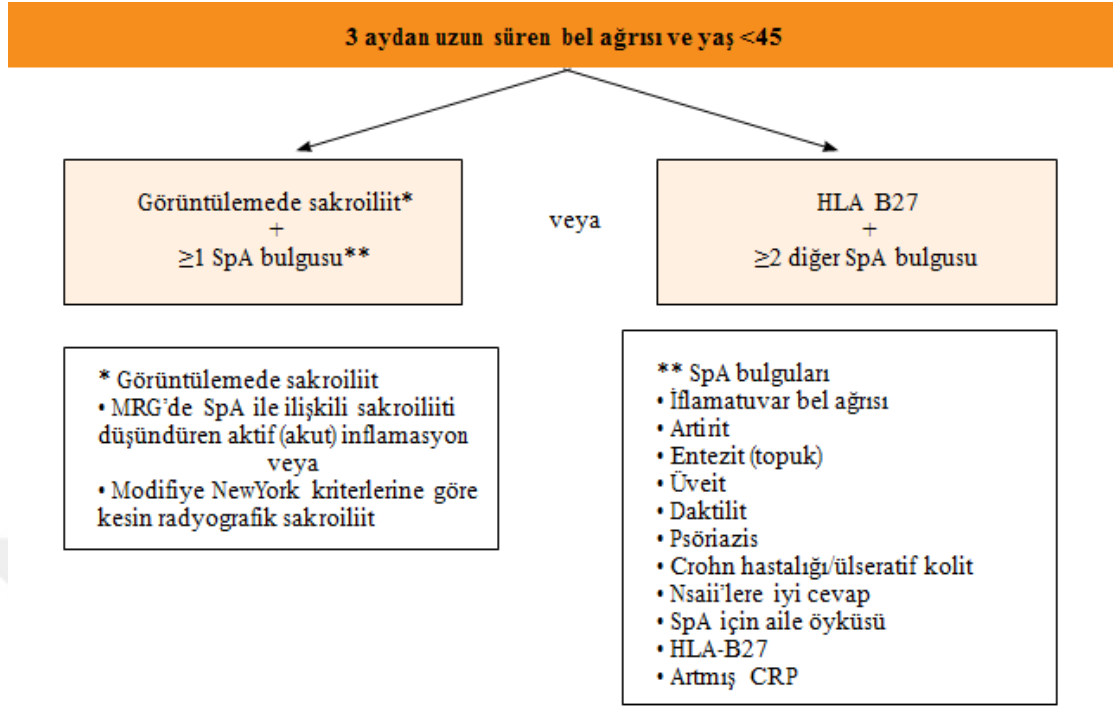
**MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984**

1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzelen istirahatle azalmayan bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4. a. Evre 3-4 unilateral sakroiliit  
b. Evre 2-4 bilateral sakroiliit

(4a veya 4b) ve klinik kriterlerden en az birisi varsa kesin Ankilozan Spondilit

Modifiye New York kriterleri radyolojik sakroiliit kriterinden dolayı henüz yapısal hasar gelişmeyen hastalarda tanı gecikmesine neden olduğundan, erken inflamatuvar hastaları saptayabilmek için Amor ve European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır (8,9). Bu kriterlerle beraber radyolojik hasar meydana gelmemiş hastalara tanı koyma şansı artmış ve bu hastalar undifferentiated SpA olarak tanımlanmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de erken inflamasyon gösterilmiş ve MRG kullanılarak 2009 yılında Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) tarafından aksiyel SpA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (10)(Şekil 2).



**Şekil 2.** Aksiyel spondiloartritler için Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) sınıflama kriterleri

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit sıklıkla hayatın 3. dekadında başlayarak genç erişkinleri etkileyen ve erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha sık görülen bir hastalıktır. Klinik manifestasyonlar her iki cinste de benzer olmakla beraber erkeklerde radyolojik bulgular daha sık ve daha ciddidir **(11)**.

Ankilozan spondilitin global prevalansının % 0.1 ile % 1.4 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans ırk ve coğrafik dağılıma göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık HLA-B27 antijeninin popülasyonlar arası farklı oranda bulunmasından kaynaklanabilir **(12)**. HLA-B27 Afrikalı siyah popülasyonda son derece nadirdir bu nedenle de AS bu popülasyonda nadir görülür **(13)**. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), AS prevalansı % 0.2-0.5, genel SpA prevalansı ise %1den yüksek bulunmuştur **(14)**. Türkiye’de 20 yaş üzeri 2835 kişiyle yapılan çalışmada ise AS prevalansı %0,49 ve SpA prevalansı %1,09 olarak bildirilmiştir **(15)**.

### 2.1.3. Genetik

Ankilozan spondilitte genetik yatkınlık oldukça belirgindir. Bir bireyin AS olma riski, eğer birinci derece akrabalarında AS'li birey var ise 5,6 -16 kat artmaktadır. İkizlerle yapılan çalışmalarda, AS'de kalıtımın %90'dan fazla rol oynadığı gösterilmiştir **(16)**.

6. kromozom kısa kolunda major histocompatibility complex (MHC) üzerinde bulunan HLA-B27 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki mevcuttur; etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte AS'li hastaların %70-90'ında HLA-B27 bulunmaktadır **(17)**.

Ankilozan spondilit için en önemli predispozan gen HLA B27 olmasına rağmen diğer genlerin de etkili olduğunu gösteren net deliller vardır. HLA-B27 negatif olan hastalarda diğer HLA klas I alellerinin araştırıldığı çalışmalarda hastalığın HLA-B40' ın bir parçası olan HLA-B60 ile ilişkisi gösterilmiştir **(18)**.

### 2.1.4. Etyopatogenez

Ankilozan spondilitin kesin nedeni halen bilinmemektedir. HLA-B27 ile ilişkili olması, hastalığın duyarlı bireylerde çevresel etmenlere karşı oluşan genetik olarak belirlenmiş immun bir yanıt sonucu oluştuğu görüşünü destekler **(19,20)**.

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır. HLA-B27 transjenik fareler, HLA-B27 ve  $\beta$ 2- mikroglobulinin aşırı ekspresyonu sonucu 16 haftalıkken Crohn hastalığına benzer şekilde kronik intestinal inflamasyon ve 20 haftalık olduklarında periferik artrit, psöriasize benzer deri ve tırnak lezyonları ve spondilit geliştirirler **(21)**. Ancak bünyelerinde hiçbir mikroorganizma barındırmayan ve kanlarında bu mikroorganizmalara karşı antikor bulunmayan HLA-B27 transjenik ratlarda periferik eklem ve bağırsak inflamasyonu gelişmemiştir **(22)**. Buna göre bağırsak ve eklem inflamasyonu arasında yakın bir ilişki mevcuttur ve dahası HLA-B27 ilişkili bağırsak ve eklem inflamasyonunda bağırsak florası önemli bir rol oynar. Benzer şekilde, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olan AS'li hastalarda, endoskopi ile hastaların %60'ında bağırsak inflamasyonu tespit edilmiştir **(23)**. AS'li hastaların büyük bölümünde barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfasalazinden yarar görmesi de yine enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir **(20)**.

Ankilozan spondilit patogeneğinde inflamasyon ve yeni kemik oluşumu iki önemli patolojidir. AS'de inflamatuvar yanıt sinovyal zarlar, sakroiliak eklemler, entezis bölgeleri, eklem ve intervertebral disklere komşu kemik dokuda gelişir. Ayrıca gastrointestinal kanal ve gözde de inflamasyon olabilmektedir (24).

Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemik içine girdiği, tutunduğu bölge anlamına gelir. Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (aşıl tendonu) AS'de daha sık tutulur. Histopatolojik verilere göre entezal fibrokartilajın immun yanıtta ilk ve önemli hedef olduğu kanıtlanmıştır (25).

Kemik iligindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. İnflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozusu tümüyle etkileyecek biçimdedir (6).

Erken dönemde dokulara T hücre ve makrofajların infiltrasyonu ve sonrasında TNF- $\alpha$  ve IL-6 ve IL-10 gibi diğer sitokinlerin salınımı olur. Bu hücre infiltrasyonu fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde kemotaktik sitokinler ve adezyon molekülleri artar. Sinovyal dokuda CD4+ baskın T hücreleri başta olmak üzere CD68+ makrofajlar, B lenfositler ve natural killer hücreleri bulunur (23).

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Erken lezyon subkondral kemik iliği ödemidir, bunu sinovit izler ve sonrasında yeni kemik oluşumu ve pannus gelişebilmektedir. Yapısal hasara uğramış olan eklem kenarlarının yerini fibrokartilaj rejenerasyonu ve kemikleşme almaktadır. En sonunda ankiloz gelişebilmektedir (26). Ligamentöz yapılarda ve entezis noktalarından başlayan inflamasyonu (entezitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler (27). Fibröz dokudaki bu kemikleşme kıkırdak oluşmadan gerçekleşir. Entezis noktalarındaki kemik erozyonları da aynı kemikleşme süreci ile iyileşir. Spinal ligamanların herhangi bir bölgesinde ve annulus fibrozusta da benzer patolojik süreç gözlenir.

## 2.1.5. Klinik Bulgular

### 2.1.5.1. Kas–İskelet Sistemi Tutulumu

Ankilozan spondilit genellikle 20’li yaşların başında sinsice başlar ve hastalar çoğu zaman şikayetlerinin başladığı yeri ve zamanı tam olarak belirleyemezler. AS’nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi bel ağrısı ve tutukluktur. AS’ye bağlı bel ağrısı, inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olarak tanımlanır ve mekanik bel ağrısından farklı özellikleri vardır. İnflamatuvar bel ağrısı sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır. Karakteristik özellikleri, kronik (en az 3 aydır devam eden), istirahat sonrası ve sabahleyin kötüleşen, sabah tutukluğu 30 dakikadan fazla süren, egzersiz veya hareketle azalan ve istirahatle artan, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla azalan ağrı olmasıdır (28). Bazı hastalar ağrıyla uyanarak gece yataktan kalkıp hareket etme ihtiyacı duyarlar. Sabah sertliği birkaç saat sürebilmekte ve aktivite ile azalmaktadır. Pek çok hasta bel ağrısı ile tutukluk arasında ayırım yapamaz. İnflamatuvar bel ağrısı tanısı koyabilmek için bugüne kadar birkaç İBA kriterleri düzenlenmiştir (21-23).(Tablo-2)

**Tablo 2.** İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri.

| Calin İBA kriterleri              | Berlin İBA kriterleri                                          | ASAS İBA kriterleri                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1) Başlama yaşı<40                | 1) 30 dakikadan fazla sabah tutukluğu                          | 1) Sinsi başlangıç                         |
| 2) 3 aydan fazla süren bel ağrısı | 2) Bel ağrısının egzersizle düzelmesi, istirahatle düzelmemesi | 2) Gece ağrısı (kalkmakla ağrıda iyileşme) |
| 3) Sinsi başlangıç                | 3) Gece uyandıran ağrı (gecenin 2. Yarısında)                  | 3) Başlama yaşı <40                        |
| 4) Sabah tutukluğu                | 4) Yer değiştiren kalça ağrısı                                 | 4) Egzersizle düzelme                      |
| 5) Egzersizle iyileşme            |                                                                | 5) İstirahatle düzelme                     |
| (5 kriterden 4’ü mevcutsa)        | (4 kriterden 2’si mevcutsa)                                    | (5 kriterden 4’ü mevcutsa)                 |

Ankilozan spondilitte en sık tutulan omurga dışı eklemler kuşak veya kök eklemleridir (kalçalar ve omuzlar gibi) ve bu bölgelerde ağrı hastaların %15’e varan bölümünde başlangıç belirtisi olabilir (19). Bu tutulum eklemden hasarla sonuçlanabilir ve kalça tutulumu prognoz açısından önemlidir (29).

Omuz ve kalça gibi kök eklemleri dışındaki diz, ayak bileği, dirsek ve el bileği gibi periferik eklem tutulumu daha az görülür ve genellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit şeklindedir (30).

Entezit AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların insersiyö bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Tutulan yerler aşil tendonu, plantar fasyanın topuk insersiyö bölgesi, patellar tendon insersiyö bölgeleri (patella alt kutbu ve tibial tüberkül), iliak krest, humeral epikondiller ve göğüs ön duvarı olarak sıralanabilir. Entesopatik lezyonlar özellikle sabahları ağrılıdır (31).

Ardışık torakal omurga tutulması (kostovertebral ve kostotransvers eklemler), kostosternal ve manibriosternal eklemlerde entezopati oluşması ile birlikte, hastalarda öksürme ve hapşırma ile artan, bazen plöritik olarak karakterize edilen göğüs ağrısı gelişebilir. Göğüs ağrısı sıklıkla sternokostal veya kostosternal bileşkelerde duyarlılık ile ilişkili olabilir. İlerleyen dönemde eklemde ankiloz gelişebilir ve göğüs ekspansiyonunu azaltabilir (32).

Osteoporoz AS'nin önemli bir komplikasyonudur. Patolojisi ve başlangıç zamanı hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Kemik kaybı hastalığın erken evresinde görülür ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (33).

#### **2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar**

Akut anterior üveit en sık görülen ekstraartiküler bulgudur. Uzun dönem takipte AS hastalarının yaklaşık %40' ında görülür ve nadiren sekel bırakır. Hastalarda fotofobi, kızarıklık, sulanma, bulanık görme ve ağrı şikayeti olur. HLA-B27 pozitif AS'li hastalarda üveit daha sık görülür, hatta bazı hastalarda üveit hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Erken tanı konulup tedavi edilirse 4-8 haftada sekelsiz iyileşir ve prognozu iyidir. Gecikme durumunda sineşiler ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir (34).

Ankilozan spondilite bağı kardiyak komplikasyonlar genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Tutulumun en sık bulguları; kalp kapak hastalıkları (Aort yetmezliği), iletim defektleri, kardiyomegali, perikardit ve kardiyomiyopatilerdir (35).

Ankilozan spondilitin diğerk bir ekstra-artiküler bulgusu akciğertutulumudur. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte nadirdir. En yaygın bulgu olan bilateral apikal fibrozis hastaların %1.3-30'unda görülür ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiyle (BT) yapılan incelemelerde erken dönemde anormallikler gösterilebilir. İlerleyen dönemde kavitasyon meydana gelebilir ve Aspergillus gibi mantar ve bakteriler tarafından kolonize olurlarsa semptomatik hale gelirler. Kostovertebral ve kostosternal tutulumu bağılgöğüs ekspansiyonu kısıtlanabilir ve restriktif tipte havalanma bozukluğugelişebilir (36).

Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek tutulumu nadirdir ve uzun süreli non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağılı olduğu düşünölmektedir. En yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur (37). Ayrıca IgA nefropatisi ve analjezik nefropatisi de diğerk önemli renal bulgulardır (38).

Nörolojik bulgular vertebra kırıklarına bağılı spinal kord veya sinirlere bası sonucu meydana gelebilir. Bu oran %15 civarındadır. Kırık sonrası spinal kord hasarına bağılı tetrapleji/parezi ve quadripleji/parezi gelişebilir. Atlantoaksiyel subluksasyon ve uzun süreli hastalığa sahip olanlarda muhtemelen araknoidite bağılı cauda equina sendromu görölebilir. Cauda equina sendromu AS' nin seyrek görölen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur. Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesi ile duyu kaybı, üriner ve fekal inkontinans ortaya çıkar, bazen hafif motor kayıp eşlik edebilir (39).

Ankilozan spondilitli hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) görölebilirken %50-60'ında subklinik intestinal inflamasyon vardır. İnflamasyon genellikle ileum ve kolonu etkiler. Hastaların büyük bir çoğunluğusemptomatik hale gelmezler, az bir kısmı ilerleyerek İBH özellikle de Crohn hastalığı geliştirirler (40).

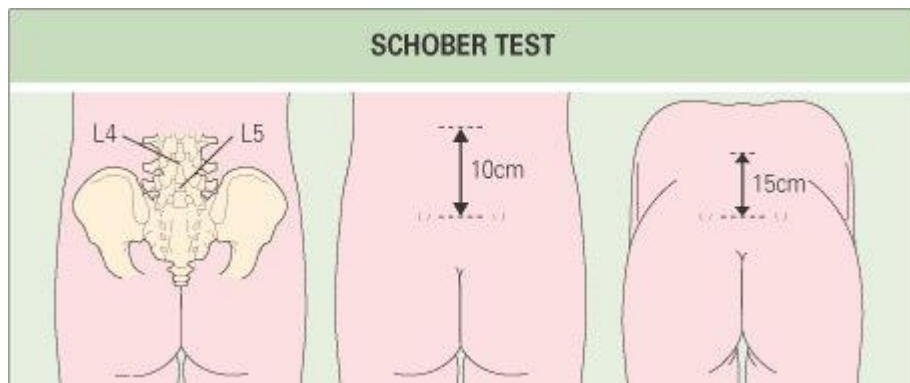
Ankilozan spondilitli hastaların %10-25'inde eşlik eden psöriasiz lezyonları mevcuttur. Psöriasiz lezyonları olan hastalar daha fazla periferik eklem tutulumu gösterirler. Ayrıca psöriasiz ile ilişki hastalığın primer AS hastalığından daha kötü seyirli olduğu gösterilmiştir (41).

### 2.1.6. Fizik Muayene Bulguları

Erken tanı koymak için hastalara sistemik muayeneye ek olarak ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Muayenede sakroiliak eklem (SİE), spinal mobilité ölçümleri, entez bölgeleri, periferik eklem muayenesi ve postür değerlendirilmelidir.

Sakroiliak eklem muayenesinde, hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken spina iliaka anterior superiorlar üzerine aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır ve eklemdaki hassasiyet değerlendirilir. Hasta yüz üstü yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında da ağrı duyulabilir. Fleksiyon-Abduksiyon-Eksternal rotasyon-Ekstansiyon (FABERE) testi ve fleksiyon-addüksiyon-internal rotasyon (FADIR) testleri ile hem SİE hem de kalça eklemi değerlendirilir.

Ankilozan spondilitli hastaların ASAS tarafından spinal mobiliteleri değerlendirmede eklem hareket açıklığı sagittal planda Schober ile değerlendirilir. 1937 yılında Alman hekim Paul Schober tarafından ortaya atılan ve zamanla çeşitli modifikasyonlara uğrayan Schober testinde, hasta ayakta dik dururken spina iliaka posterior superiorların arasındaki orta nokta (Venüs gamzeleri) ile bu çizginin 10cm üzeri işaretlenir ve hastadan dizlerini bükmeden öne eğilmesi istenir, aradaki mesafe ölçülür. Ölçülen mesafe yetişkinlerde 10 cm'den en azından 15 cm'e artmalıdır (42). (Şekil-3)



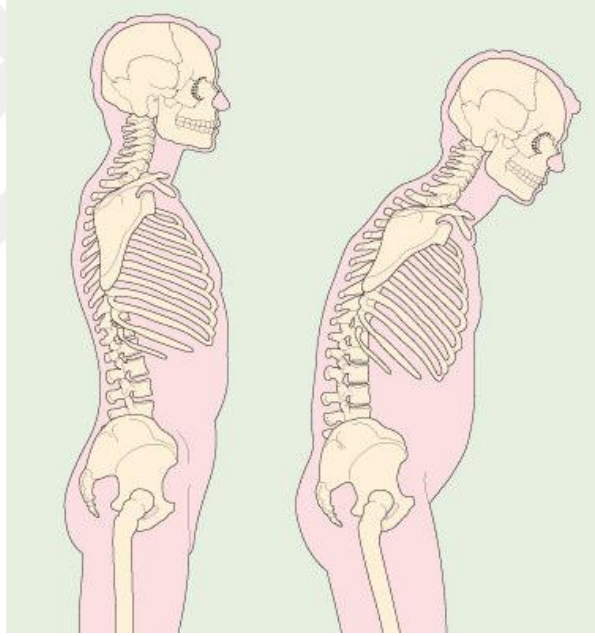
Şekil 3. Schober testi

Lateral fleksiyon, servikal rotasyon, göğüs ekspansiyonu, el parmak zemin mesafesi, tragus duvar mesafesi, oksiput duvar mesafesi ve intermalleolar mesafe AS 'de kullanılan diğer ölçüm yöntemleridir.



Periferik eklemler de şişlik, ağrı, hassasiyet ve eklem hareket kısıtlılığı açısından muayene edilmelidir. Özellikle en sık tutulan eklemler olan omuz ve kalçanın eklem hareket açıklıkları ilerleyen dönemde hastalık progresyonunu belirlemek için erken hastalık döneminde kaydedilmelidir.

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize edilir, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Lomber lordoz azalır, kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir ve abdominal solunumun ön planda olması nedeniyle karın öne doğru çıkar. Ağırlık merkezini dengelemek için diz ve kalçalar fleksiyonda olmaya başlar (Şekil-4).



**Sekil 4.** AS'li hastada postür.

Ankilozan spondilitte ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde Vizüel Analog Skala (VAS) en etkili yöntemdir. Klinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanılabilir. Yorgunluk, spinal ağrı, periferik ağrı ve şişlik, entezal ağrı ve sabah tutukluğundan oluşan 6 adet VAS içermektedir. Skor 4'ün üzerinde ise yüksek hastalık aktivitesi olduğunu gösterir. Fonksiyonel değerlendirme için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI), metrolojik değerlendirme için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanılabilir (32). Yaşam kalitesi değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam

Kalitesi Anketi (ASQoL) ve fonksiyonel düzeyi belirlemek için ise Kısa Form 36 (SF-36) kullanılan ölçeklerdir .

#### **2.1.7. Laboratuvar Bulguları**

Ankilozan spondilit için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Rutin kan testlerinde genellikle anlamlı bir değişme yoktur. CRP, ESH ve serum amiloid-A (SAA) gibi inflamatuvar hastalık belirteçleri genellikle yüksektir, fakat hastalık aktivitesiyle korele değildir (43).

Hastaların %15'inde normokrom normositer anemi olabilir ve hastalık aktivitesi ile uyumlu olarak hafif-orta trombositoz görülebilir. Hastalarda high-density lipoprotein (HDL) seviyeleri, düşük olabilir ve aterosklerotik hastalıklara neden olabilir (44). Akut faz reaktanlarıyla ilişkili serum IgA seviyesinde yükselme olabilir (45). Erken SpA tanısı için HLA-B27 önemli bir faktördür. Türkiye'de AS'li hastaların %70-90'ında HLA-B27 pozitif bulunur (17).

#### **2.1.8. Görüntüleme**

Ankilozan spondilitin tanı, takip ve sınıflandırılmasında görüntüleme çok önemli bir yere sahiptir. AS'in en tipik bulgusu; sakroiliak eklemden inflamasyon (sakroiliit), sindesmotik ve vertebralarda yeni kemik oluşumlarıdır (34).

Standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir, ancak erken dönem lezyonları değerlendirebilmek açısından MRG ve Ultrasonografinin (USG) de önemi vardır (46).

##### **2.1.8.1. Konvansiyonel Radyografi**

Günümüzde, görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere ve radyografik değişikliklerin hastalık başladıktan sonra meydana geldiği bilinmesine rağmen AS'li hastaların değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında direk grafiler hala çok sık kullanılır. Direk grafilerin en büyük dezavantajı, yumuşak doku kontrastı oluşturmaması ve bu nedenle inflamasyon gibi yumuşak doku anormalliklerini tespit edememesidir. Sakroiliak eklemin komplike anatomisi ve konvansiyonel radyografilerin iki boyutlu olması, şüpheli vakaların ayırımını güçleştirmektedir (47).

En karakteristik özelliği SİE' lerde erozyon ve ankilozdur. İliyak yüzde kırkırdak daha ince olduğu için en erken bulgular SİE' nin iliak yüzünde ortaya çıkan subkondral erozyon ve sklerozdur. Erezyonlar ilerledikçe eklem aralığında bir genişleme olur, daha sonra SİE açıklığında silinme ve bant tarzında skleroz meydana gelir. İlerleyen dönemde eklem aralığı ortadan kalkar ve ankiloz meydana gelir. AS'de sakroiliit genellikle bilateral ve simetriktr (46).

Hastaların hastalık süresi uzadıkça omurga tutulumuna bağı radyografik değişiklikler de saptanmaya başlar. Erken dönemde vertebra korpus köşelerinde kemik korteks kaybı görülür ve köşelerin parlamasına neden olur (Romanus Belirtisi). Başka bir bulgu olan sindesmofit spinal tutulumun karakteristik özelliğidir. Anulus fibrozusun dış kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Spondilosis deformans gibi omurganın dejeneratif hastalıklarında meydana gelen osteofitlerin aksine, AS'li hastalarda meydana gelen sindesfomitler daha dikey olarak seyreder ve iki durum birbirinden kolayca ayrılabilir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması bambu kamışı görünümünü ortaya çıkarır (48).

Omurganın anteriorunda bulunan konkav görünüm, yeni kemik oluşumuna veya kemik erozyonuna bağı olarak kaybolur ve kare vertebra görüntüsü oluşur (46). Ayrıca intervertebral diskin ve diskovertabral ünitenin her iki yarısında inflamasyonla karakterize, destrüktif lezyon bulguları olan Anderson lezyonu olarak adlandırılan steril spondilodiskit ilerleyen zamanla grafide görülebilir (49).

#### **2.1.8.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Ankilozan spondilitli hastalarda yapısal değişiklikleri değerlendirmek için altın standart konvansiyonel grafi iken, MRG inflamasyonu değerlendirmekte çok yararlıdır (47). AS'de hastalık aktivasyon derecesini saptamak ve erken tanı için kullanılabilir. Erken dönem sakroiliiti ve aktif inflamasyonu saptamada oldukça duyarlı bir yöntemdir (50). MRG aktif inflamasyonun objektif özelliklerini açık ve net şekilde yansıtarak kantitatif değerlendirilmesine izin verir. Konvansiyonel radyografilerin aksine MRG başta kemik iliğı, kırkırdak, sinovyum ve kapsül olmak üzere yumuşak doku bileşenlerinden gelen sinyalleri öncelikli algılar. MRG'de T1 ağırlıklı sekanslar kullanılarak yapısal değişiklikler, T2 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar ve short-tau inversion recovery (STIR) kullanılarak kemik iliğı ödemi, gadolinyum kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı

görüntülerde sinovit, entezit, kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar değerlendirilebilir (51,52).

Ankilozan spondilit genellikle SİE'lerden başladığı için tanı amaçlı MRG'ye öncelikle SİE'lerden başlanır. T2 ağırlıklı görüntülerde subkondral kemik iliği ödemi sakroileitin önemli bir MRG bulgusudur. MRG'de sakroiliit, bir MRG kesitinde birden fazla kemik iliği ödemi veya tek bir lezyon varsa bunun en az iki kesitte bulunması olarak tanımlanmıştır (53). Omurganın MRG'si ise hastalık aktivitesi ve verilen tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. En karakteristik bulgu yağ-baskılı görüntülerde vertebra anterior ve posterior köşelerinde artmış kemik iliği sinyalidir (34).

#### **2.1.8.3. Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi ile birden fazla planda kesit elde edilebilmesi, hasta toleransının artması, kısa uygulama zamanı ve kemik ile yumuşak doku arasında kontrastlanmanın çok iyi sağlanması mümkün olmuştur ancak kemik yapı dışında bilgi vermemesi, radyasyon kullanımı ve erken dönemde oluşan kemik iliği ödemini saptayamaması kullanımını kısıtlamıştır (54).

#### **2.1.8.4. Ultrasonografi**

Ankilozan spondilitte özellikle periferik eklem tutulumu ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak MRG'nin aksine USG'de dalgalar kemiğe penetre olamadığından kemik iliği ödemi görüntülenemez (55).

#### **2.1.8.5. Sintigrafi**

Sakroiliak hastalığı değerlendirmede ek bir yöntem olan sintigrafi, morfolojik değişikliklerin olmadığı zamanda inflamasyonu saptayabilir ancak spesifitesi düşüktür (56).

#### **2.1.9. Tedavi**

Ankilozan spondilitin tedavisindeki temel amaç; ağrı ve tutukluğu azaltmak, yapısal hasarı yavaşlatmak, mümkünse önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (57).

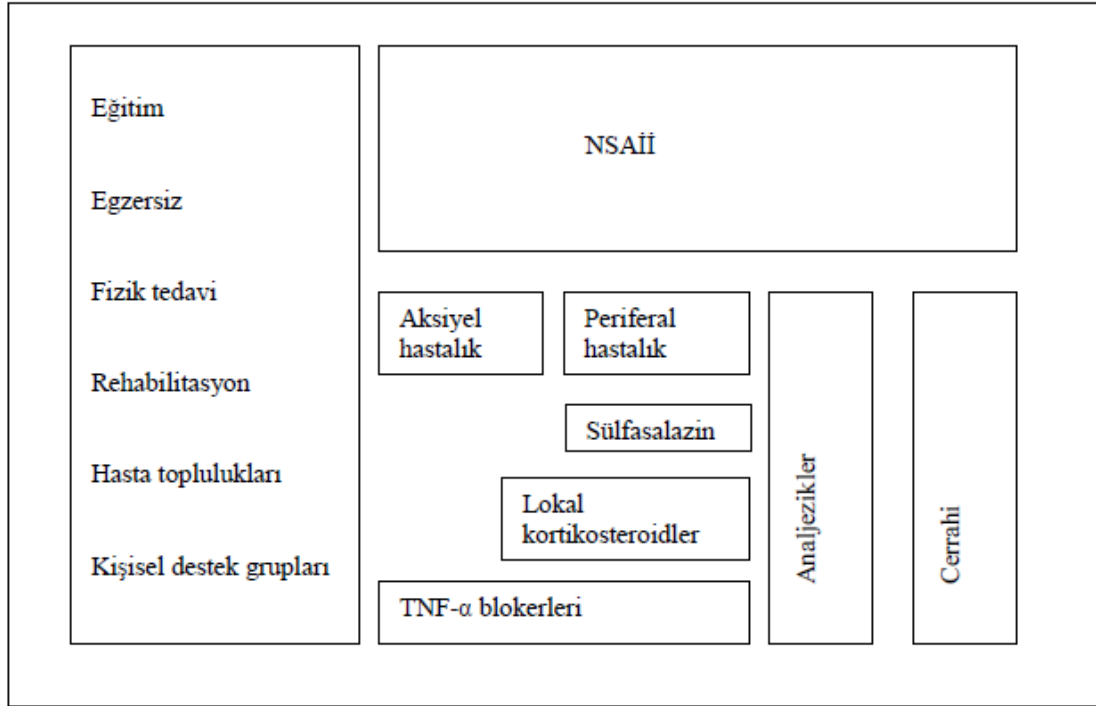
2011 yılında ASAS/ European League Against Rheumatism/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) AS tedavisi için 2010 güncellenmiş öneri yayınlamıştır (58) (Tablo-3).

**Tablo 3.** AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.                                                                                                                                                                                      |
| 2. AS'li hastalarda hastalığın takibi ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta yükünü (örneğin anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır. Monitorizasyonun sıklığına semptomlara, hastalık şiddetine ve tedaviye bağlı olarak kişisel bazda karar verilmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3. Ankilozan spondilitin en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin kombinasyonunu gerektirir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4. AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı, eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupla, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 5. Psoriasis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6. Ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak NSAİİ tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır. Artmış gastrointestinal riski olanlarda selektif olmayan NSAİİ'lere ilave gastro-protektif bir ajan veya selektif bir COX-2 inhibitörü kullanılabilir                                                                                                                                                                                                   |
| 7. Parasetamol ve opioidler gibi analjeziklere NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 8. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 9. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 10. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat İBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'de TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur. |
| 11. Eklem replasmanı; refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal düzeltme osteotomisi şiddetli sakatlığa yol açan deformitesi olan hastalara düşünülebilir. Akut vertebral fraktürü olan AS'li hastalar spinal cerraha konsulte edilebilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 12. Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; inflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Bu nedenle AS hastalarının optimal tedavisi non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonunu içerir (Tablo 4) (58).

**Tablo 4.** Ankilozan spondilitte tedavi



#### 2.1.9.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

ASAS/EULAR tedavi önerisine göre, farmakolojik olmayan tedavilerin en önemlileri hasta eğitimi ve fizyoterapidir. Fizyoterapi AS'li hastaların tedavisinin bir parçası olup anti-inflamatuar tedavinin yerine veya alternatifi olarak değil, antiinflatuar tedaviye ek olarak uygulanabilir. Egzersiz AS tedavisinde ana fizyoterapi yöntemidir. Ev egzersizleri etkindir ve bireysel ya da grupta, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkin bulunmuştur (58).

Her hastaya ilk tanı konulduğunda ve belli aralıklarla özellikle omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, sırt ve bel güçlendirme ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir. Bu egzersizlerin yaşam boyu yapılması gerektiği hastaya öğretilmelidir. Su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz vücut ağırlığının ortadan kaldırılmasında ve maksimum eklem hareketinin kazanılmasında yarar sağlar (20).

### **2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler**

#### **2.1.9.2.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)**

Non- Steroid Antiinflatuar İlaçlar AS'li hastalarda sıklıkla kullanılan birinci basamak tedavidir. ASAS/EULAR önerilerinde ise koxib içeren NSAİİ' ler ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmiştir (58). NSAİİ' lerin aktif hastalarda sürekli alınması tavsiye edilir. Etkinlik doza bağlıdır (58).

Aralıklı ve düzenli NSAİİ tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada düzenli kullanımın 2 yılda radyolojik progresyonu geriletmediği gösterilmiştir (59). NSAİİ seçimi ve kullanım şekli hastada gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler oluşma riskine göre yapılmalı ve sürekli NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğer analjeziklerden parasetamol ve opioidler, NSAİİ'lerin başarısız, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği durumlarda kullanılabilir.

#### **2.1.9.2.2. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler antiinflatuar ve immunsupresif etkilerinden dolayı birçok romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. AS'li hastalarda oral prednizolon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek doz (50 mg/gün, 2 hafta süre ile) prednizolon tedavisinin etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak düşük doz oral prednizolon tedavisi etkisizdir (60).

#### **2.1.9.2.3. Hastalık Modifiye Edici anti-Romatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs [DMARD])**

Sülfasalazin, AS tedavisinde en çok çalışılan DMARD'dır. ASAS/EULAR önerilerinde aksiyel tutulumlu AS tedavisinde yeri olmadığı ve periferik tutulumlu AS tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (58).

Yapılan bir derlemede yüksek ESH ve periferik artriti olan erken dönem AS'li hastalarda sülfosalazinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (61). Oral olarak alınır ve azo

bağı ile birbirine bağlanmış olan salisilik asit ve sülfapiridinden oluşmaktadır (19). Döküntü, bulantı, ishal ve nadir olarak agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir (62).

Son yıllarda RA tedavisinde altın standart haline gelmesi metotreksatın AS'de de yararlı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur (63). AS tedavisinde MTX etkinliğini araştıran bir sistematik derlemede AS tedavisinde MTX tedavisinin herhangi bir yararını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (64).

Leflunomid, AS'in aksiyel bulguları üzerine etkili değildir ancak periferik tutulumda fayda sağlayabilir. Daha önce yapılan iki çalışma leflunomidin aktif AS'de etkisiz olduğunu göstermiştir (65).

#### **2.1.9.2.4 Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri**

Ankilozan spondilitli hastalarda TNF alfanın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekskresyonu gösterilmiştir (66).

Tümör nekrozis faktör - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), peptit mediatör ailesinin bir üyesidir. İnflamatuar durumlarda, temelde makrofajlar olmak üzere birçok hücre tarafından salgılanır. TNF- $\alpha$ , makrofaj ve fibroblastlardan, kırık ve doku hasarına sebep olan kollajenaz stromelin gibi matriks metalloproteinazların sentezlenmesini uyarır ve AS'deki inflamasyon ve eklem hasarından sorumlu olan en önemli sitokindir. Bu sitokinin engellenmesiyle de inflamasyon ve eklem hasarının azaltılabilmesi öngörüsüyle anti-TNF- $\alpha$  tedaviler geliştirilmiştir. Anti-TNF- $\alpha$  tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. AS tedavisinde kullanılan anti-TNF ilaçlar; dört monoklonal antikor infliksimab (INF), adalimumab (ADA), golimumab, sertolizumab ve bir reseptör analogu olan etanersept (ETN)'tir. Günümüzde anti-TNF ilaçlar ile tedavi 2010 ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre planlanmaktadır (67):

1. Öncesinde maksimum dozda ve en az iki farklı NSAİİ ile tedavi edilirken, 4 hafta ve üzerinde BASDAI skoru  $\geq 4$  ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.



2. Aksiyel tutulumu ağırlıklı olan hastaların anti-TNF ilaç öncesi ya da eşliğinde DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.

3. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal KS enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalı ve en az 12 hafta sülfasalazin almış olmalıdır.

4. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.

5. Anti-TNF ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tedavi cevabı değerlendirilmez.

6. Tedavinin başlamasından 12 hafta sonra BASDAİ değerlerinde %50'den fazla düzelme veya mutlak 2 birim azalma olması veya uzman görüşünün tedavinin devam ettirilmesi yönünde olması halinde anti-TNF ilaç tedavisine devam edilmesi önerilir.

Anti-TNF- $\alpha$  tedaviler hastaların büyük bir bölümünde semptom ve bulguları düzeltirler ve sakroiliyak ve omurga MRG'lerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltırlar.

Bugüne kadar anti-TNF- $\alpha$  tedaviler birbirleriyle direkt olarak karşılaştırılmamıştır. 2007 yılında yapılan bir meta-analizde INF, ADA ve ETN'nin AS'li hastalarda benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (68).

**İnfliximab:** Monoklonal kimerik formda TNF bağlayan bölgesi fare, geri kalan kısmı insan kökenli bir antikordur. TNF alfa'ya yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanır. İntravenöz yoldan 3-5 mg/kg dozda 6-8 haftada bir uygulanmaktadır (19).

Aktif hastalığı olan 279 AS'li hastada yapılan plasebo ile İnflksimab'ın karşılaştırıldığı ASSERT çalışmasında infliximab ile tedavi edilen hastalarda ağrıda, fonksiyonda, hastalık aktivitesinde ve MR ile belirlenmiş spinal inflamasyonda iyileşme gösterilmiştir (69).

**Adalimumab:** Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikordur. TNF- $\alpha$ 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affiniteyle bağlanarak TNF alfa'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler. 14 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (19).

2009 yılında yapılan bir çalışmada spinal füzyon gelişmiş AS'li hastalarda adalimumabın olumlu etkileri bildirilmiştir (70).

**Golimumab:** TNF alfa spesifik insan IgG monoklonal antikorudur. Aylık 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada aylık 50 mg golimumab ile SF36, BASDAI ve BASFI'de anlamlı iyileşme bulunmuştur (71).

**Etanercept:** Etanercept, iki adet insan p75 TNF reseptörünün insan IgG1'nin kristalize olabilen Fc parçasına bağlanmasıyla oluşur. TNF alfa'yı ve lenfotoksin alfa'yı bağlayan dimerik solubl TNF reseptörüdür (19). Etanerceptin bu dimerik yapısı TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği proinflamatuvar yanıtı engellemiş olur. Haftada 2 kez 25 mg ya da haftada 1 kez 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Etanerceptin ileri spinal spondiliti olan AS'li hastalarda BASDAI, BASFI, BASMI ve CRP üzerinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir (72).

**Sertolizumab:** CDP870 diye bilinen insan monoklonal antikorunun Fab kısmının polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmasıyla elde edilen anti-TNF- $\alpha$  ajanıdır (73). İnsan vücudunda monosit ve lenfosit apoptozunu indüklememesi, kompleman bağlamaması, antikor bağımlı hücrel sitotoksiteye neden olmaması, nötrofil degranülasyonuna yol açmaması onu diğer anti-TNF- $\alpha$ 'lardan farklı kılmaktadır (74). 2 haftada bir 1x2 sertolizumab 200mg yükleme dozu ile tedaviye başlanır. 3 yükleme dozu uygulandıktan sonra tedaviye 2 haftada bir 1x1 sertolizumab ile devam edilir.

Anti-TNF ilaç seçimine hekim ve hasta ortak bir karar vermelidir. Seçilen anti-TNF ilaç hem eklem hem de eklem dışı bulguları etkin bir şekilde tedavi etmelidir. AS'li hastalarda anti TNF tedaviye yanıt hızlıdır ve genellikle hastaların % 80'i ilk 6-12 hafta içinde % 50 iyileşme gösterirler (75). Tedaviden yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle kesilen hastalarda ikinci bir anti TNF tedaviye geçiş yapmak yararlı olabilir (76).

Hastalık başlangıç süresinin kısa olması, genç yaş, HLA-B27 pozitifliği, yüksek CRP düzeyi, MRG'de aktif lezyon, düşük BASFI skoru ve daha önce anti-TNF ilaç kullanmamış olmak tedaviye verilen yanıtı artıran faktörlerdir (77).

Anti-TNF- $\alpha$  tedavilerin birçok yan etkisi bildirilmiştir. En sık görülen yan etki vakaların %37'sine varan oranda görülebilen ama çok az hastada tedavinin kesilmesini gerektiren enjeksiyon yeri reaksiyonudur **(78)**. Bakteriyel, mantar enfeksiyonları ve latent tuberküloz reaktivasyonu, lenfoma gibi malignensiler, demiyelizan hastalıklar, hepatotoksisite, sitopeni, lupus benzeri reaksiyonlar, palmopüstüler psoriyazis eritema multifome ve kutanöz vaskülitler gibi yan etkiler de görülebilmektedir **(79-81)**.

Anti TNF alfa tedavinin kontrendike olduğu durumlar ise; hamile ya da emziren kadın hasta, aktif enfeksiyon, lupus, multiple skleroz, malignite ve kronik bacak ülseri, geçirilmiş tuberküloz öyküsü, geçmiş bir yıl içinde geçirilmiş septik artrit veya protez enfeksiyonu, devamlı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü gibi yüksek enfeksiyon riski olan durumlardır **(82)**.

#### **2.1.9.2.5 Diğer biyolojik ajanlar**

Hastaların yaklaşık %30'u anti-TNF- $\alpha$  tedavilerine yanıt vermediği için, AS'de başka tedavi seçeneklerine de gerek vardır. Anakinra, abatacept ve rituksimabın AS'de kullanımı ile ilgili kanıt yoktur **(83)**.

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak alt üniteleri olan p40'a karşı geliştirilmiş, yüksek afiniteli bir insan monoklonal antikorudur. 20 AS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, 90 mg dozda ustekinumab başlangıç, 4. ve 16. haftalarda sc olarak uygulanmış ve %30 hastada kısmi remisyon sağlanmıştır **(84)**.

## **2.2. KOLLAJEN**

Kollajen, bağ dokunun temel bileşeni olup vücutta en fazla bulunan proteindir. Bağ doku iskeletinin yapısını oluşturan kollajen, inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel rol oynar. Kollajen, yapısındaki her beş aminoasitten birinde prolin veya hidroksiprolin bulunan; kemik, diş, tendon, deri, damarlar gibi birçok dokuda yer alan önemli bir destek proteinimizdir. Total vucut kollajeninin yaklaşık yarısı kemikte bulunmaktadır.

Kollajen birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenir. Ribozomlarda preprokollajen olarak başlayan sentez sitozolde prokollajen şeklinde devam eder ve hücre dışı alanda tropokollajen ve kollajen oluşumu ile sonlanır. Kollajen molekülleri

alfa zincirleri adı verilen, birbiri etrafında üçlü heliks halinde sarılarak ip benzeri yapı oluşturan üç polipeptitten meydana gelir. Üç polipeptit zinciri, zincirler arasındaki hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur. Bu üçlü heliks yapı moleküller arasında etkileşimi sağlayarak kollajen monomerlerinin uzun lifler halinde birleşmesine neden olur. Polipeptit yapılarının her üç pozisyondan birinde en küçük aminoasit olan glisin bulunur. Glisin kalıntıları, Gly-X-Y olarak tekrarlayan, X'in genelde prolin ve Y'nin hidroksiprolin veya hidroksilizin olduğu zincirin bir parçasıdır.

Kollajenin sentezindeki ilk basamak kollajenin alfa-1 ve alfa-2 zincirlerinin sentezinden sonra, kollajen zincirdeki pek çok prolin ve lizin kalıntısı hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizin haline dönüşürler (85).

Diğer birçok proteinde bulunmayan hidroksiprolin, kollajenin üçlü heliks yapısının dayanıklılığını sağlamada önemlidir.

Kollajenin yarı ömrü 50-300 gündür. Bu ömür; gelişme, büyüme, doku yapımı ve yara iyileşmesi gibi durumlarda uzar. Kollajenin yıkımı genellikle nötral pH'da aktif olan pek çok matriks metalloproteinazlarının (kollajenazlar) sinerjistik aktivitesinin bir sonucudur. Bu enzimler çinko ve kalsiyum gerektirirler. Kollajenazlar; çapraz bağlı kollajeni parçalayarak dipeptitlere ayırırlar. Bu dipeptitler de prolidaz, prolinaz ve diğer dipeptidazlar tarafından serbest aminoasitlere parçalanırlar.

## **2.3. PROLİDAZ**

### **2.3.1. Prolidazın Tanımı ve Özellikleri**

Prolidaz, domuz intestinal mukoza artıklarında aminopeptidaz ve karboksipeptidaz aktivitelerinin araştırılması sırasında keşfedilmiştir. Prolidaz, bir alt grup olarak saflaştırılmış, domuz böbreği ve domuz, sığır ince bağırsağından elde edilmiştir. 1937 yılında Bergmann ve Fruton glisin-prolin'in önceden bilinen peptidazlardan farklı, intestinal mukozal bir enzim tarafından hidroliz edildiğini saptamışlardır. Doğal, sitoplazmik, hidrolazlar sınıfına ait  $Mn^{+2}$  ile aktive olan bir metalloenzimdir (86). Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Bu bağlar; C-O, C-N, C-C ve fosforik anhidrit bağını da içeren bazı bazlardır. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyondaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler.

Prolidaz glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Bilinen tüm proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen tüm prolidazlar dimer yapı gösterir ve ancak bu şekilde katalitik aktiviteye sahiptirler **(87)**.

Prolidaz insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir (19p 13,2 bölgesi) ve geninin sembolü PEPD'dir. Enzim amino asit sırası olarak X-Ala-Ala-Ala ile başlamaktadır **(87)**.

Prolidazın prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilen 2 formunun olduğu görülmüştür. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterir **(88)**. Prolidaz I'in molekül ağırlığı 112 kDa olup tüm insan dokularında bulunur. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa'dur ve plazmada bulunmamaktadır **(89)**.

### **2.3.2. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi**

İnterstisyel kollajenaz enziminin, kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla kollajen yıkımı başlar. Kollajen molekülüne etkili enzim orjinal kollajen molekülünün üçlü sarmal yapıdaki %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest aminoasitlere yıkılmaktadır.

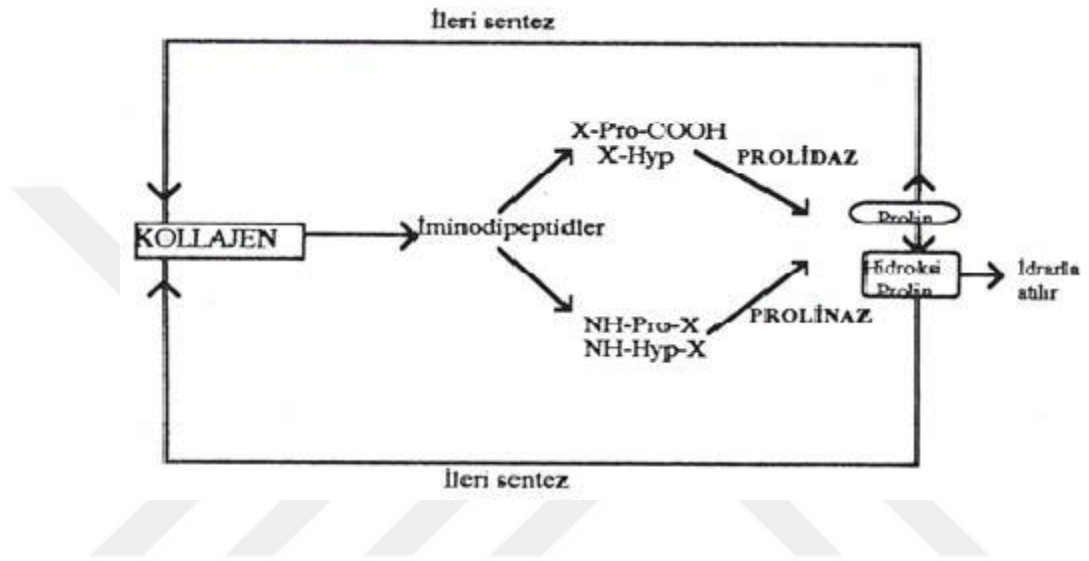
Prolidazın bütün bu biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğuna inanılmaktadır. Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan dipeptidleri hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye katılır ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır **(90)**.

Kollajen dokudaki aminoasitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır **(91)**.

Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajen, prolinin yapısal özellikleriyle ilişkilidir. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında,

özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır (85).

Enzim için substrat kaynağı kollajen olup iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadır. Kollajen yıkımında prolidaz ve prolinazın yeri aşağıdaki şekilde görülmektedir (Sekil 5.)(85).



Şekil 5. Kollajen Yıkımında Prolidaz ve Prolinazın Yeri

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ**

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Temmuz 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran, 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre Ankilozan spondilit tanısı konulan, 34'ü SGK uygulama planına göre anti TNF tedavi alması planlanan aktif grup ve 41'i BASDAI skoru  $<4$  olan inaktif grup olmak üzere toplam 75 hasta dahil edildi. İnflamatuar bel ağrısı ve artrit hikayesi olmayan hastane çalışanları ve hastane ziyaretçileri arasından 30 kişi sağlıklı kontrol grubuna alındı. Değerlendirme öncesinde hastalar ve sağlıklı kontrol grubu çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş olur formları dolduruldu. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü ve 23.05.2014 tarih 2014/331 nolu yerel etik kurul onayı alındı. Aktif gruptaki hastalar anti TNF tedavi sonrası 6 ay sonra tekrar değerlendirildi.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar; BASDAI skoru  $\geq 4$  olanlar aktif, BASDAI skoru  $<4$  olanlar inaktif grup olarak dahil edildi. Malignitesi, AS dışı başka inflammatuar hastalığı, aktif enfeksiyonu, endokrin hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve anti TNF tedavi alıyor olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Altta yatan herhangi bir hastalığı, inflammatuar bel ağrısı ve artrit hikayesi olmayan ve ilaç kullanım öyküsü olmayan kişiler sağlıklı gönüllü olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemlerle sorgulandı.

### **3.2. DEĞERLENDİRME**

#### **3.2.1. Ağrının Değerlendirilmesi**

Hastalarda ağrı vizüel analog skala(VAS) ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanı ise 10 olarak kabul etmeleri istenerek 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde hissettikleri ağrının şiddetini işaretlemeleri istendi.

VAS Ağrı Skoru (son iki gün)

(0) \_\_\_\_\_ (100)

#### **3.2.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastaların klinik olarak hastalık aktivitelerini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanıldı (tablo 5). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır ve bunlar yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukludur. Hastaların bir önceki haftaki durumlarını düşünerek çizgi üzerinde uygun bir noktayı işaretlemeleri istendi. Başlangıç ve bitişinde yok-çok şiddetli kelimeleri ile ifade edilmiş olan; ilk 5 sorunun 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Son soru sabah tutukluğunun değerlendirilmesidir, sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan soru çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgi üzerindedir. Maksimum süre 2 saatti. Sabah tutukluğuyla ilgili son 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor elde edildi. Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu ve ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi. BASDAI  $\geq 4$  ise hastalık aktivasyonu olarak kabul edildi.



**Tablo 5.** Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirmesi

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

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

çok şiddetli

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

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

çok şiddetli

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

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

çok şiddetli

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

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

çok şiddetli

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

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

çok şiddetli

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 \_\_\_\_\_ 10

yok

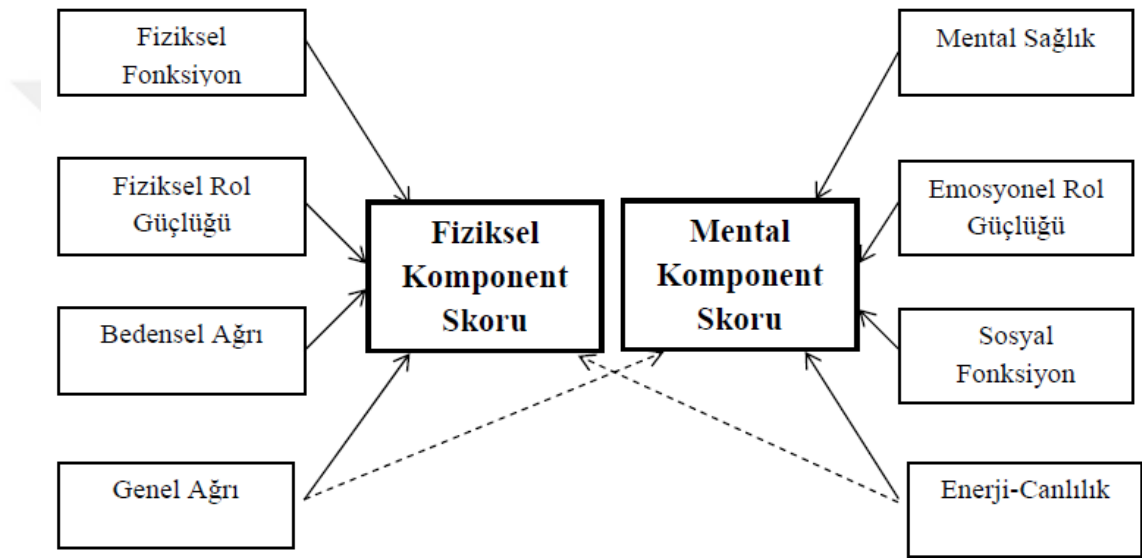
2 saat veya daha fazla saat

### 3.2.3. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastaların yaşam kaliteleri kısa form-36 (SF 36) ile değerlendirildi. SF-36, genel ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan, Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş bir yaşam kalitesi ölçeğidir. SF-36'nın

Türkçe versiyonunun güvenirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (92).

SF-36, 2 ana komponent (fiziksel komponent skoru ve mental komponent skoru) ve 8 kavramı (fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü, bedensel ağrı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel sorunlara bağlı rol güçlüğü, mental sağlık, genel sağlık algısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir.(şekil-6)



**Şekil 6.** Fiziksel ve Mental komponent skorlarının ölçekleri

Ondört yaş ve üzerindeki bireylerin kendi kendilerine ya da bir araştırmacının yardımı ile cevaplayabilecekleri bireysel değerlendirme ölçeğidir. Kısa form-36 örneği ekte gösterilmektedir.

### 3.3. LABORATUAR DEĞERLENDİRME

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde seroloji laboratuvarında ve Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan bir gün önce saat 24:00'den sonra aç kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH, CRP çalışıldı.

Prolidaz için alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc'lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80 'C'de saklandı.

Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. ESH vacutainer sedimentasyon tüpünde spektrofotometri metoduyla bir saatlik değerlendirilmeye alındı. CRP ölçümleri, Dade Behring kitiyle nefelometrik sistemle çalışıldı.

### **3.3.1. Prolidaz Düzeyi Ölçümü**

Prolidaz düzeyi, SunRed marka (Katalog No.201-12-5410) ELISA kiti ile ölçüldü.

**Prensip:** Metodun prensibi, eşzamanlı olmayan, kompetitif immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarına konulan antikor üzerine, önce işaretli antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretli antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur. Renk şiddeti, işaretli antijen konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

#### **Reaktifler:**

- Prolidaz Standardı: Konsantrasyonu 160 ng/mL olan stok standart.
- Standart Seyreltici
- Streptavidin-Horseradish Peroxidase (SA-HRP)
- Biotinylated PEPD Peptide: Liyofilize halde bulunan işaretli antijen, çalışma tamponu ile çözülerek hazırlandı.
- Kromojen A ve B
- Stop Solusyonu

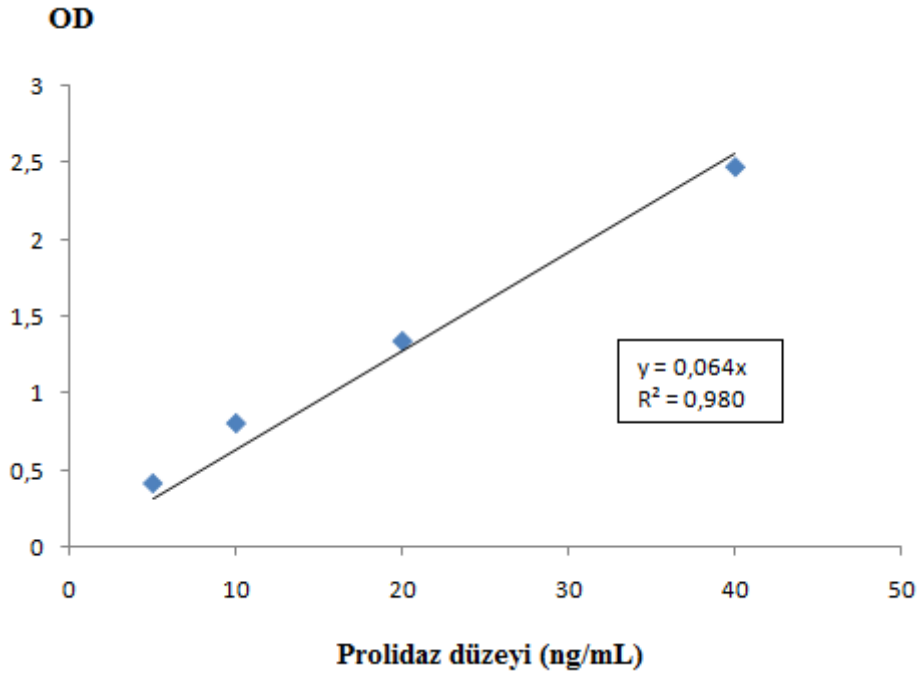
**Çalışma:**

|                                                                                                                      | Kör   | Numune | Standart |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----------|
| Numune                                                                                                               | -     | 40 µL  | 50 µL    |
| Sterptavidin-HRP                                                                                                     | -     | 50 µL  | 50 µL    |
| Biotinylated peptide                                                                                                 | -     | 10 µL  | -        |
| 37 derecede, 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her bir kuyucuk 300 µL çalışma tamponu ile 5 kere yıkandı. |       |        |          |
| Kromojen A                                                                                                           | 50 µL | 50 µL  | 50 µL    |
| Kromojen B                                                                                                           | 50 µL | 50 µL  | 50 µL    |
| 37 derecede, 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.                                                                     |       |        |          |
| Stop solusyonu                                                                                                       | 50 µL | 50 µL  | 50 µL    |

Absorbanslar, 450 nm’de, 15 dakika içinde okundu.

**Standart Grafiği:**

160 ng/mL konsantrasyonundaki stok standart çözeltisi, standart seyreltici ile uygun oranlarda dilüe edilerek, 80, 40, 20, 10 ve 5 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standartlar numune gibi çalışıldı.



Şekil 7. Prolidaz standart grafiği

**Hesaplama:** Prolidaz standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbanların konsantrasyonu, bilgisayarda hesaplandı. Prolidaz düzeyleri, ng/mL olarak verildi.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nitel değerşkenler için Pearson  $\chi^2$  analizi, nicel değerşkenler için ise tek yönlü varyans analizi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi ve Kruskal-Wallis H testleri uygulandı. Çoklu karşılaştırmalar Siegel-Castellan testi ile değerlendirildi. VAS, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları, CRP, ESH ve prolidaz değerlerinin hastalığın aktivitesi üzerindeki kestirimini araştırmada ROC analizi uygulandı. Her belirteç için ROC eğrileri çizilip eğri altında kalan alanları hesaplandı ve kendi aralarında DeLong testi ile karşılaştırıldı. Daha sonra her belirteç için Youden indeksi ile kesim değerleri belirlendi ve duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri %95 güven düzeyi ile birlikte hesaplandı. Çoklu test düzeltmesinde Bonferroni yöntemi kullanıldı. Verilerin analizi R 3.2.0 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)), MVN 1.6 ([www.biosoft.hacettepe.edu.tr/MVN](http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/MVN)) ve easyROC 1.1 ([www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC](http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC)) yazılımlarında gerėekleřtirildi.  $p<0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulan, 34'ü aktivasyon döneminde olup anti TNF tedavi planlanmış aktif grup, 41'i de aktif olmayan ve anti TNF tedavi uygulanmayacak inaktif grup olmak üzere toplam 75 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Aktif, inaktif grupların ve sağlıklı kontrol grubunun temel özellikleri Tablo 6'de sunulmaktadır.

Çalışmaya alınan aktif gruptaki 34 hastanın; 21'i erkek (%61,76), 13'ü kadındı (%38,24). İnaktif gruptaki 41 hastanın; 29'u erkek (%70,73), 12'si kadındı (%29,27). Sağlıklı kontrol grubundaki 30 hastanın ise 17'si erkek (%56,66), 13'ü kadındı (%43,34). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Aktif gruptaki 34 hastanın yaş ortalaması  $35,85\pm11,09$  yıl, inaktif gruptaki 41 hastanın yaş ortalaması  $35,88\pm10,60$  yıl ve sağlıklı kontrol gruptaki 30 hastanın yaş ortalaması ise  $34,10\pm8,19$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p>0,05$ ).

Aktif grubun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $26,02\pm6,09$  kg/m<sup>2</sup>, inaktif grubun ortalama VKİ  $25,51\pm2,88$  kg/m<sup>2</sup> ve sağlıklı kontrol grubunun VKİ  $24,50\pm3,43$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Gruplar arasında VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.** Gruplar arası demografik değişkenlerin karşılaştırılması

| Değişken                                 | Grup              |                   |                   | p     |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
|                                          | Kontrol<br>(n=30) | İnaktif<br>(n=41) | Aktif<br>(n=34)   |       |
| Yaş (yıl)                                | 34.10±8.19        | 35.88±10.60       | 35.85±11.09       | 0.723 |
| Cinsiyet (erkek/kadın)                   | 17(56.7)/13(43.3) | 29(70.7)/12(29.3) | 21(61.8)/13(38.2) | 0.455 |
| Ağırlık (kg)                             | 69.83±12.29       | 73.66±7.32        | 74.85±14.39       | 0.634 |
| Boy (m)                                  | 1.69±0.09         | 1.70±0.07         | 1.70±0.08         | 0.195 |
| Vücut kitle endeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.50±3.43        | 25.51±2.88        | 26.02±6.09        | 0.367 |

Veriler ortalama±standart sapma veya sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir.

Anti TNF tedavi almadan önce başlangıçta aktif grup ile inaktif gruptaki hastaların BASDAI, VAS, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları, ESH ve CRP değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 7). ESH, CRP değerleri ile VAS ve BASDAI skorları aktif grupta inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları ise istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0.05).

**Tablo 7.** Aktif ve inaktif gruplar arası BASDAI, VAS, ESH, CRP, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları karşılaştırılması

| Değişken            | Grup               |                    | p                |
|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|                     | İnaktif<br>(n=41)  | Aktif<br>(n=34)    |                  |
|                     |                    |                    |                  |
| <b>BASDAI</b>       | 2.80(1.20/3.80)    | 6.40(5.80/7.45)    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>VAS</b>          | 40.00(20.00/50.00) | 80.00(80.00/90.00) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>SF-36 FKS</b>    | 53.75(34.37/73.13) | 23.75(15.63/38.75) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>SF-36 MKS</b>    | 65.20(40.50/81.75) | 36.31(28.25/46.79) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>CRP (mg/l)</b>   | 4.84(3.45/11.30)   | 14.85(3.48/35.30)  | <b>0.002</b>     |
| <b>ESH (mm/sa )</b> | 9.00(5.00/17.00)   | 22.00(7.00/38.00)  | <b>0.003</b>     |

Veriler ortanca(1. / 3. çeyreklik) olarak ifade edilmiştir.

ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi; VAS, vizüel analog skala; SF-36 FKS, SF-36'nın fiziksel komponent skoru; SF-36 MKS, SF-36'nın mental komponent skoru

Anti TNF tedavi almadan önce başlangıçta aktif grup, inaktif grup ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların prolidaz düzeyleri aşağıda verilmiştir (Tablo 8). Prolidaz düzeyi aktif grupta en düşük, sağlıklı kontrol grubunda ise en yüksekti. Prolidaz düzeyi açısından her 3 grup arasında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlılık vardı( $p<0.05$ ).

**Tablo 8.** Gruplar arası prolidaz değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken                | Grup                            |                                 |                                 | <i>p</i>         |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
|                         | Kontrol<br>( <i>n</i> =30)      | İnaktif<br>( <i>n</i> =41)      | Aktif<br>( <i>n</i> =34)        |                  |
| <b>Prolidaz (ng/mL)</b> | 45.36(35.03/46.89) <sup>a</sup> | 37.02(33.61/38.03) <sup>b</sup> | 17.36(14.86/20.00) <sup>c</sup> | <b>&lt;0.001</b> |

Veriler ortanca(1. / 3. çeyreklik) olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan farklı harfler gruplar arası farklılığı, aynı harfler gruplar arası benzerliği ifade etmektedir.

Anti TNF tedavi almadan önce ve 6 ay boyunca Anti TNF tedavi aldıktan sonra aktif gruptaki hastaların BASDAI, VAS, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları, ESH ve CRP değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 9). ESH, CRP değerleri ile VAS ve BASDAI skorları tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşmüş, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselmiştir.

**Tablo 9.** Aktif grupta Anti TNF tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, VAS, ESH, CRP, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları karşılaştırılması

| Değişken            | Tedavi Öncesi      | Tedavi Sonrası     | Δ Yüzde değişim    | <i>p</i>         |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>BASDAI</b>       | 6.40(5.80/7.45)    | 2.00(0.60/3.00)    | -0.72(-0.91/-0.54) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>VAS</b>          | 80.00(80.00/90.00) | 30.00(10.00/40.00) | -0.70(-0.87/-0.47) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>SF-36 FKS</b>    | 23.75(15.63/38.75) | 69.34(42.34/86.75) | 1.63(0.45/2.54)    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>SF-36 MKS</b>    | 36.31(28.25/46.79) | 69.02(47.46/77.21) | 0.69(0.22/1.22)    | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>CRP (mg/l)</b>   | 14.85(3.48/35.30)  | 3.45(3.28/10.34)   | -0.51(-0.82/-0.07) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>ESH (mm/sa )</b> | 22.00(7.00/38.00)  | 12.00(3.00/22.00)  | -0.33(-0.72/0.00)  | <b>&lt;0.001</b> |

Veriler ortanca(1. / 3. çeyreklik) olarak ifade edilmiştir. Δ Yüzde değişim = (sonra - önce) / önce  
ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; BASDAI, Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi; VAS, vizüel analog skala; SF-36 FKS, SF-36'nın fiziksel komponent skoru; SF-36 MKS, SF-36'nın mental komponent skoru



Anti TNF tedavi almadan önce ve 6 ay boyunca Anti TNF tedavi aldıktan sonra aktif gruptaki hastaların prolidaz değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 10). Prolidaz düzeyi tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselmişti.

**Tablo 10.** Aktif grupta Anti TNF tedavi öncesi ve sonrası prolidaz değerlerinin karşılaştırılması

| Değişken               | Tedavi Öncesi      | Tedavi Sonrası     | Δ Yüzde değişim | p                |
|------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Prolidaz(ng/mL)</b> | 17.36(14.47/20.02) | 23.60(20.63/27.00) | 0.33(0.10/0.66) | <b>&lt;0.001</b> |

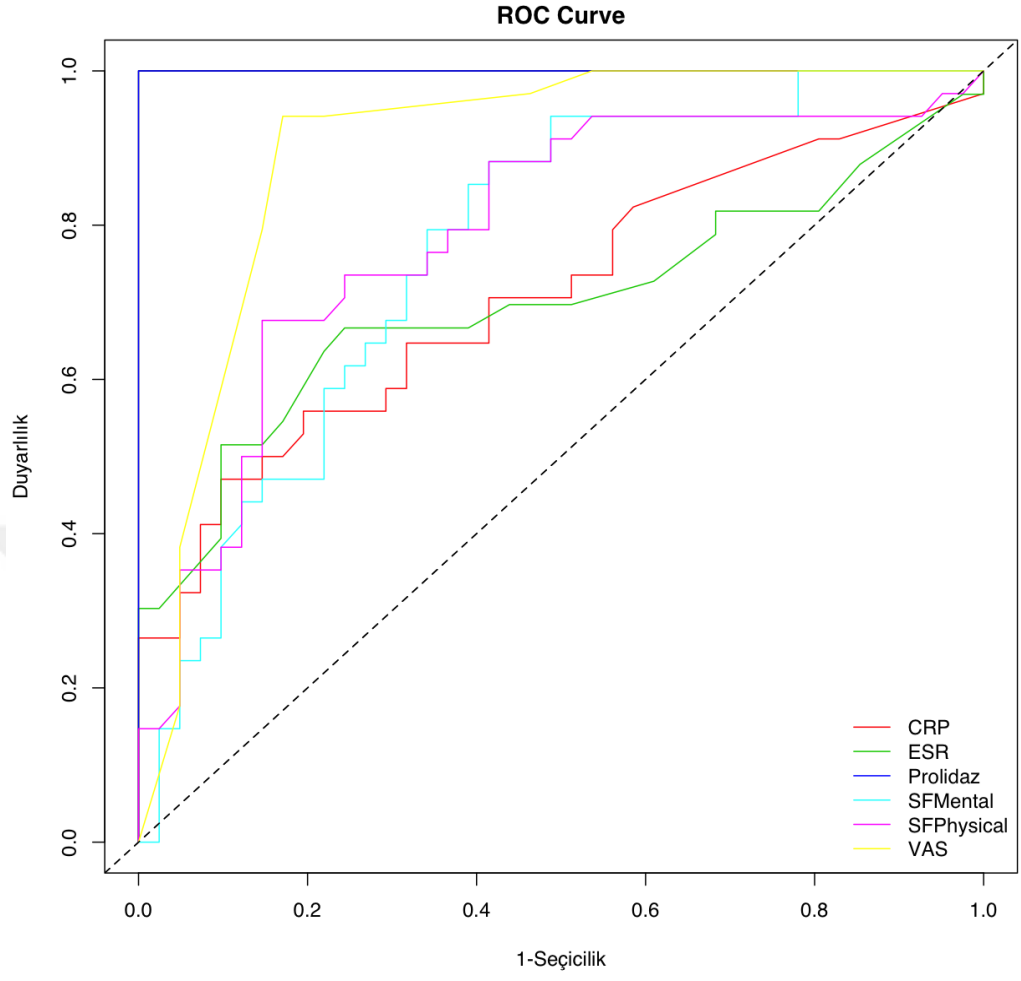
Veriler ortanca(1. / 3. çeyreklik) olarak ifade edilmiştir.

Prolidaz, VAS, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorları, ESH ve CRP değerlerinin aktif/inaktif grupları birbirinden ayırmada başarıları aşağıda verilmiştir (tablo 11). Bütün değerler aktif/inaktifliği ayırt etmede başarılıydı. Ancak, Prolidaz değeri aktif/inaktif hasta gruplarını ayırmada kesin sonuçlar veremekteydi. Prolidaz değerinin aktif/inaktif grupları ayırma başarıları %100 bulundu. Prolidaz değeri için cut of değeri 23.13 ng/mL olarak bulundu. Prolidaz değerine en yakın sonuç VAS skoru ile elde edilebilmekteydi. ESR, CRP, SF-36'nın fiziksel ve mental komponent skorlarının aktif/inaktifliği ayırt etme başarıları yaklaşık olarak benzerdi.

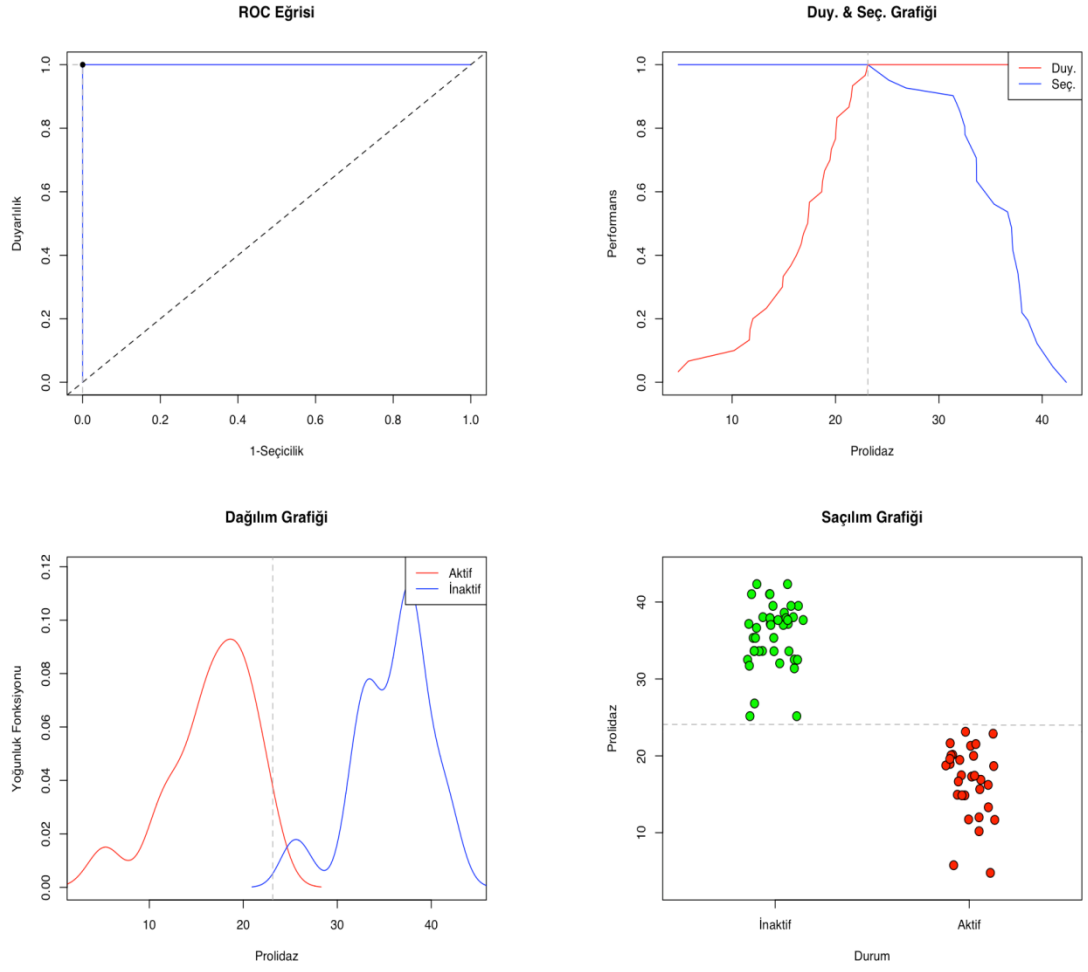
**Tablo 11.** Belirteçlerin aktifler ve inaktifleri ayırt etme performanslarının incelenmesi (ROC Analizi)

| Belirteç                          | ROC Eğrisi Altında Kalan Alan     |        | Tanı İstatistikleri |                     |                     |                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                   | Değer                             | p*     | DUY                 | SEÇ                 | PKD                 | NKD                 |
| <b>Prolidaz (&lt;23.13 ng/mL)</b> | 1.00 <sup>a</sup>                 | <0.001 | 1.00                | 1.00                | 1.00                | 1.00                |
| <b>VAS (&gt;70 )</b>              | 0.90 <sup>ab</sup><br>(0.82-0.97) | <0.001 | 0.94<br>(0.80-0.99) | 0.83<br>(0.68-0.93) | 0.82<br>(0.66-0.98) | 0.94<br>(0.81-0.98) |
| <b>SF-36 FKS (&lt;27.5 )</b>      | 0.79 <sup>c</sup><br>(0.68-0.90)  | <0.001 | 0.68<br>(0.50-0.83) | 0.85<br>(0.71-0.94) | 0.79<br>(0.62-0.90) | 0.76<br>(0.60-0.90) |
| <b>SF-36 MKS (&lt;51.08 )</b>     | 0.77 <sup>c</sup><br>(0.66-0.88)  | <0.001 | 0.88<br>(0.73-0.97) | 0.59<br>(0.42-0.74) | 0.64<br>(0.48-0.87) | 0.86<br>(0.68-0.92) |
| <b>CRP (&gt;17.3 mg/l)</b>        | 0.71 <sup>c</sup><br>(0.59-0.83)  | <0.001 | 0.47<br>(0.30-0.65) | 0.90<br>(0.77-0.97) | 0.80<br>(0.59-0.89) | 0.67<br>(0.50-0.89) |
| <b>ESR (&gt;18 mm/sa )</b>        | 0.70 <sup>c</sup><br>(0.57-0.83)  | 0.002  | 0.67<br>(0.48-0.82) | 0.76<br>(0.60-0.88) | 0.69<br>(0.51-0.83) | 0.74<br>(0.57-0.87) |

DUY, duyarlılık; SEÇ, seçicilik; PKD, pozitif kestirim değeri; NKD, negatif kestirim değeri; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; VAS, vizüel analog skala; SF-36 FKS, SF-36'nın fiziksel komponent skoru; SF-36 MKS, SF-36'nın mental komponent skoru  
Veriler Değer (%95 Güven Aralığı) olarak ifade edilmiştir. Aynı sütunda yer alan aynı harfler kestirim performanslarının benzerliğini, farklı harfler kestirim performanslarının farklılığını ifade etmektedir.

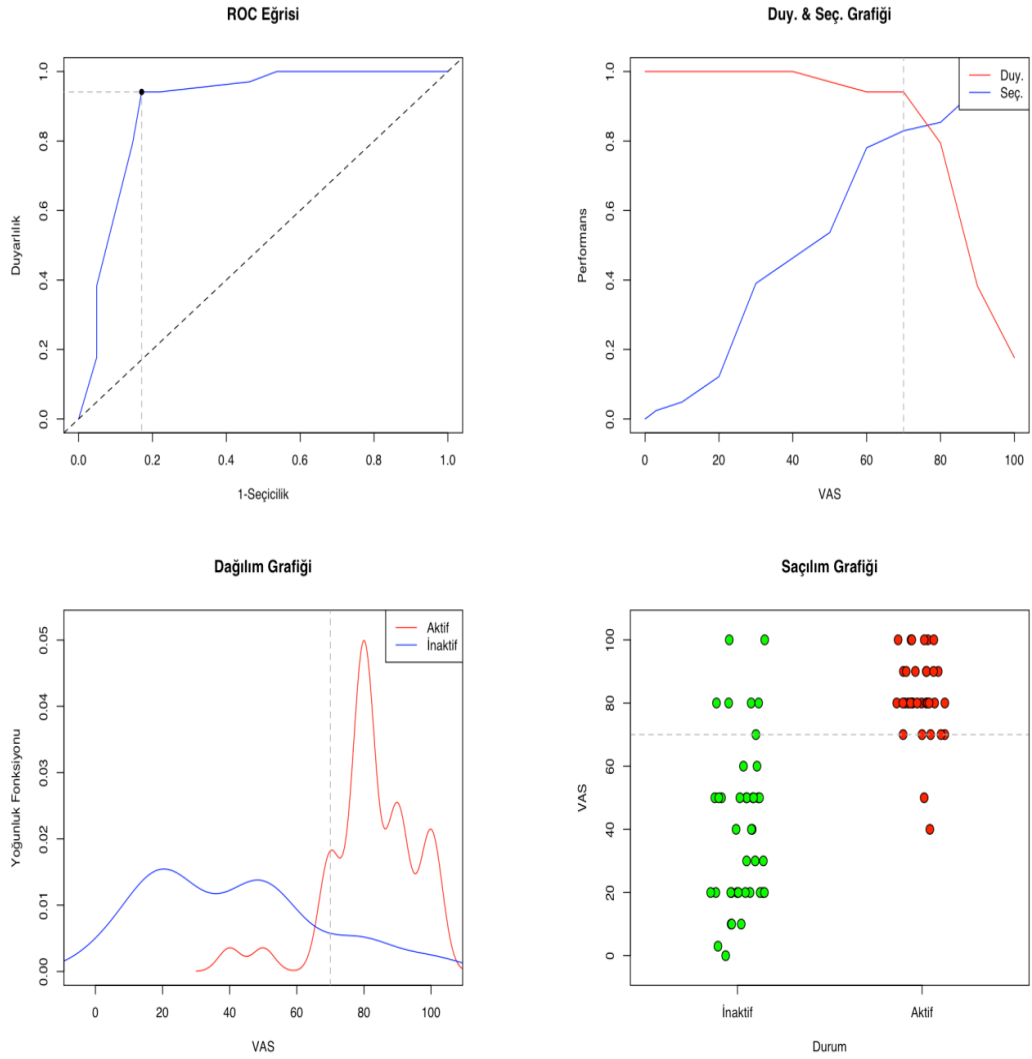


**Şekil 8.** Prolidaz, VAS, SF-36 FKS, SF-36 MKS, CRP ve ESH değerlerinin ROC Eğrileri



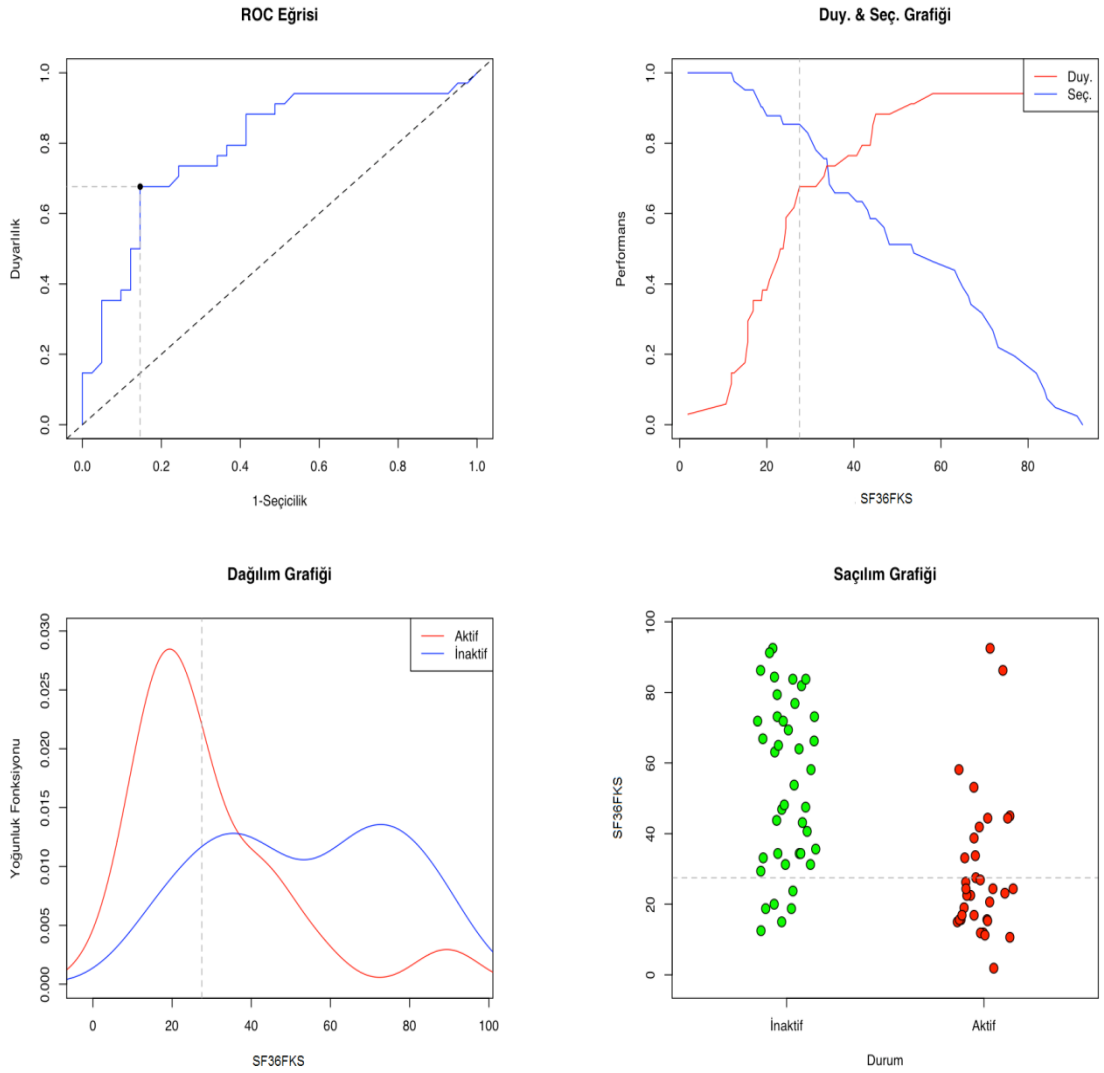
**Şekil 9.** Prolidazın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda prolidaz dağılımını ve gruplar arası prolidaz saçılımını göstermektedir



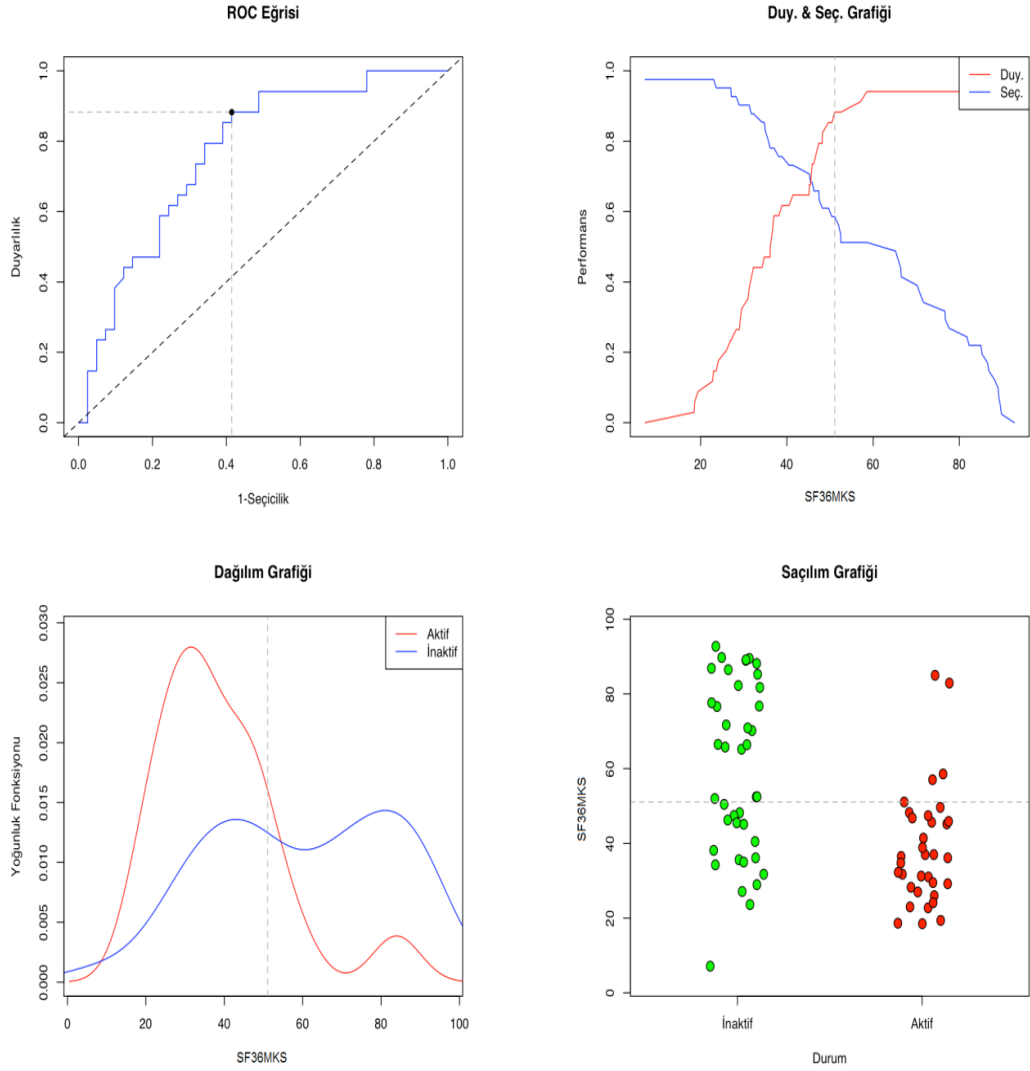
**Şekil 10.** VAS'ın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda VAS dağılımını ve gruplar arası VAS saçılımını göstermektedir



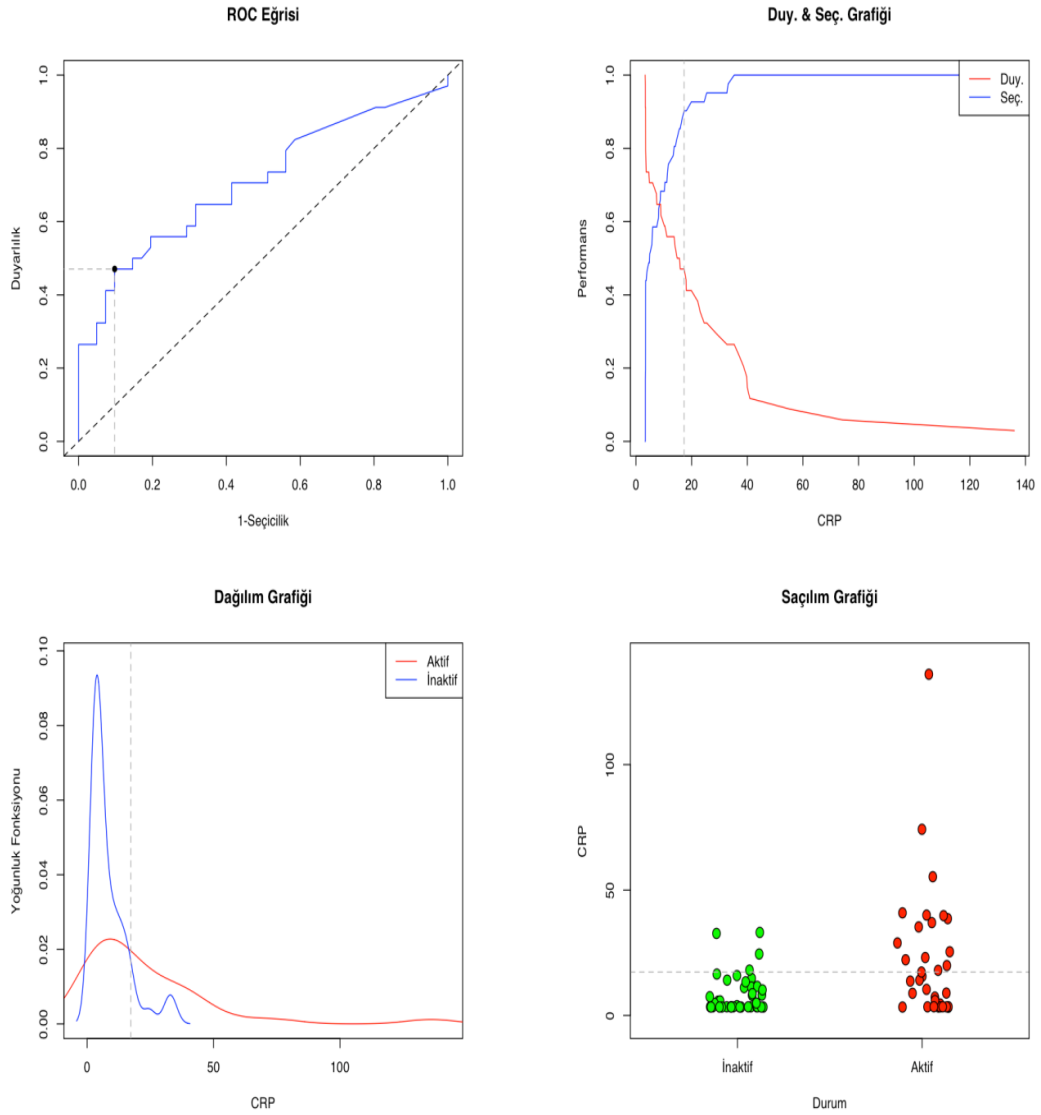
**Şekil 11.** SF-36 FKS'nın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda SF-36FKS dağılımını ve gruplar arası SF-36FKS saçılımını göstermektedir.



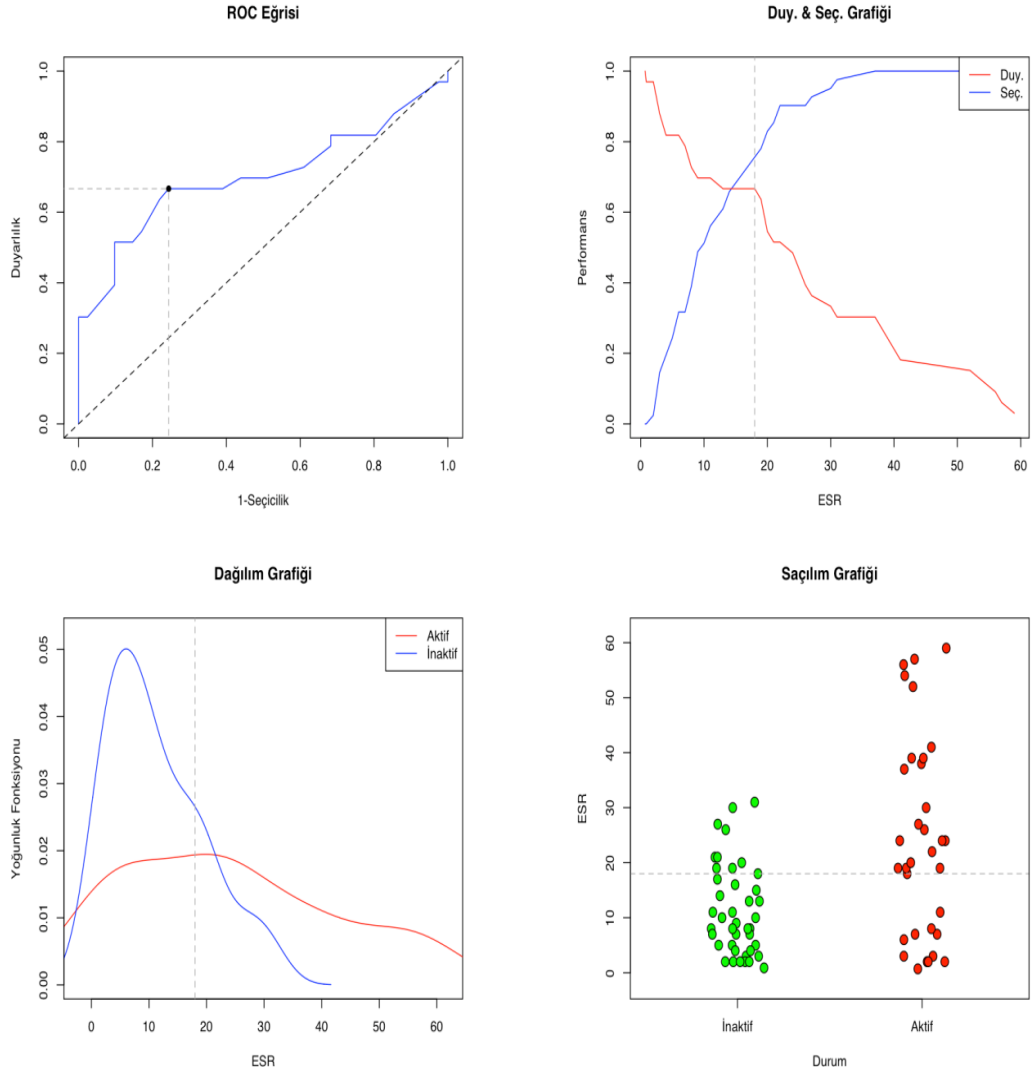
**Şekil 12.** SF-36MKS'nın AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda SF-36MKS dağılımını ve gruplar arası SF-36MKS saçılımını göstermektedir.



**Şekil 13.** CRP'nin AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda CRP dağılımını ve gruplar arası CRP saçılımını göstermektedir.



**Şekil 14.** ESH'nin AS aktivitesi üzerindeki etkisinin ROC analizleri ile incelenmesi

Şekiller sırasıyla ROC eğrisini, optimum kesim noktası için duyarlılık ve seçicilik değişim grafiğini, aktif ve inaktif gruplarda ESH dağılımını ve gruplar arası ESH saçılımını göstermektedir.



## 5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, HLA-B27 geni ile ilişkili, genç yaşta sinsi başlangıçlı, intermittan alevlenmelerle seyreden, sakroiliak eklem ve omurgayı tutan, sistemik, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmediğinden tanı koymak oldukça zordur. Dolayısı ile AS'nin tanısı, kontrolü ve tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Tüm bunlar hastalarda fonksiyonel yetersizliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve sosyoekonomik kayıplara neden olmaktadır (1). Bu nedenle hastalık aktivitesini değerlendirmek için objektif ve güvenilir verilere ihtiyaç vardır. Hastalık aktivitesini yansıtabilecek sensitif ve spesifik belirteçleri bulmak önemlidir.

Akut faz reaktanları olan CRP ve ESH sıklıkla AS'de inflamatuvar aktivite için kullanılan belirteçlerdir. AS'de ESH ve CRP'nin geçerliliğini araştırmak amacı ile pekçok çalışma yapılmış, hastalık aktivitesi ile ilişkilerinin değişken olduğu bildirilmiştir (93).

Yıldırım ve ark. (94) tarafından 20 AS'li hasta ile yapılan çalışmada ESH ve CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve BASDAI ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Dougados M ve ark. (95) aksiyel tutulumlu AS hastalarındaki artmış CRP değerlerinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır.

Amor ve ark. **(96)** tarafından yapılan çalışmada da ESH önemli bir belirteç olarak saptanmıştır.

Hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESR ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi gibi sebeplerden dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir **(97)**.

Uçar D ve ark.'nın **(98)** Türkiye'de 30 AS'li hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada ise ESH ve CRP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır.

Biz AS'li hastaları BASDAI skoruna göre aktif ve inaktif olarak ayırdık. Aktif ve inaktif AS'li hastaların ESH ile CRP değerlerine baktık. Ayrıca aktif AS'li hastaların 6 aylık anti-TNF tedavisi sonrası ESH ile CRP değerlerine tekrar baktık. Aktif grupta ESH ile CRP değerleri inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, anti-TNF tedavi sonrası ESH ile CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğü tespit edilmiştir.

Laboratuvar değerlerinin AS'de her zaman hastalık aktivitesini yansıtmamasından dolayı hastalık aktivitesini değerlendirmek için AS'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda hasta tarafından doldurulan ölçekler kullanılmaya başlanmıştır **(2)**.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen BASDAI yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır **(99)**.

Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir **(100)**.

Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ve fonksiyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan BASDAI skoru ile yapılan çalışmalarda tedaviye cevabı izlemde ve düşük BASDAI skorlarının biyolojik tedavilere cevabı öngörmede kullanışlı olduğu bildirilmiştir **(101)**.

Haibel ve ark.'nın **(102)** AS'li hastalarda adalimumabın spinal semptomları üzerine yapılan çalışmada 12 hafta sonunda BASDAI, BASFI, BASMI ve CRP düzeylerinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak anti-TNF tedavi sonrasında BASDAI değerlerinin anlamlı olacak şekilde düştüğü gözlemlendi.

Ankilozan spondilitte en sık görülen başlangıç semptomu inflamatuvar bel ağrısıdır. Zamanla gelişen spondilit nedeniyle spinal hareketler azalmakta, fonksiyonel kısıtlılıklar gelişmekte ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle uzun dönem takip edilen AS hastalarında inflamasyon, ağrı, yapısal değişiklikler ve fonksiyon bozukluğunun tekrarlayan ölçümlerini içeren değerlendirmeler yapılmalıdır. AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde VAS en etkili yöntemdir **(103)**.

Yapılan bir çalışmada, spondiloartropati tedavisinin kontrol grubuna göre birçok spinal mobilite parametresinin yanı sıra VAS skorunda da anlamlı gelişme sağladığını göstermiştir **(104)**.

Biz de çalışmamızda, ağrı yoğunluğunu değerlendirmede literatürde de sıkça yer alan VAS (0-10)'ı kullandık. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aktif AS'li hasta grubunda inaktif AS'li hasta grubuna göre VAS değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Anti-TNF tedavi sonrasında da VAS değerlerinin anlamlı olacak şekilde düştüğü gözlemlendi.

Kronik hastalığa sahip olan kişilerde, zamanla yaşam kalitesi azalmakta ve depresif duygu durum sıklığı artmaktadır . AS'de ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkili olarak hastaların yaşam kaliteleri etkilenmektedir **(105)**.

Kronik hastalıkların tedavisinde son yıllarda birincil amaç yaşam kalitesinin yükseltilmesi olmuştur. Bu nedenle diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarının izlem ve sonuçlarının değerlendirilmesinde de klinik ölçüm ve laboratuvar değerlendirilmesinin yanında yaşam kalitesi düzeylerinin değerlendirilmesi de kullanılmaktadır.

Yaptığımız çalışmada hastaların yaşam kaliteleri kısa form-36 (SF 36) ile değerlendirildi. SF-36, genel ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan, Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş bir yaşam kalitesi ölçeğidir. 2 ana komponent (fiziksel komponent skoru ve mental komponent skoru) ve 8 kavramı (fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü, bedensel ağrı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel sorunlara bağlı rol güçlüğü, mental sağlık, genel sağlık algısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklinde olan SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır **(92)**.

Salaffi ve ark.'nın **(106)** 164 AS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, bu hasta grubunda SF-36'nın en fazla etkilenen alt gruplarının fiziksel rol, emosyonel rol, genel sağlık ve ağrı olduğunu vurgulamıştır.

Özgül ve ark.'nın **(107)** 101 AS hastasında değerlendirdikleri SF-36'nın fiziksel rol, genel sağlık ve vücut ağrısı başlıklarında en düşük skora sahip olduğunu belirtmiştir.

Bir başka çalışmada ise genel sağlık dışındaki tüm SF 36 parametreleri ile BASDAİ ve BASFI skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur **(108)**.

Bizim çalışmamızın diğer yapılan çalışmalara üstünlükleri mevcuttu. Biz AS'li hastaları BASDAİ skoruna göre aktif ve inaktif olarak ayırdık. Aktif ve inaktif AS'li hastaların SF 36 fiziksel ve mental komponent skorlarına baktık. Ayrıca aktif AS'li hastaların anti-TNF tedavi sonrası tekrar SF 36 fiziksel ve mental komponent skorlarına baktık. SF-36 fiziksel ve mental komponent skorları aktif grupta inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış, anti-TNF tedavi sonrası SF 36 fiziksel ve mental komponent skorlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiği tespit edilmiştir.

Kollajen lifleri kemik, diş, kıkırdak, tendon ve deri gibi doku ve organların destek proteini olup insan vücudunda geniş ölçüde yer alır ki bu da bize kollajenin organizmamızda önemini gösterir. Kollajen pekçok organ ve dokunun yanında aynı zamanda ekstrasellüler matriksin de yapısal bir bileşeni olması nedeniyle birçok organ, doku ve hücre patolojisinden etkilenmektedir **(109)**.

Kollajenin aminoasid kompozisyonu, %33 glisin, %20-25 prolin ve hidroksiprolin, %5-11 lizin ve hidroksilizinden oluşur. Kollajenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemi büyüktür. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır. Kollajen art arda birkaç reaksiyonla iminodipeptidlere ve bunlar da serbest aminoasitlere ayrılır. Bu aminoasitler genel sistemik aminoasit havuzuna katılmadan tekrar kollajen yapımına girer. Prolin ve hidroksiprolinin her biri kollajendeki amino asitlerin % 10'unu oluşturur. Fakat hidroksiprolin kollajen sentezine katılmadığından ve polipeptid zincirinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu prolinin hidroksillenmesiyle ortaya çıktığından dolayı kollajendeki amino asitlerin % 20 kadarını prolinin oluşturduğu kabul edilir. Kollajen yıkımının son basamağı prolidaz aracılığı ile olmaktadır. Prolidaz kollajen sentezi ve hücre gelişiminde rol alan prolinin dönüşümünde önemli rol almaktadır. Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi aminoasitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur.

Prolin eksikliğinde kollajen yapım ve yıkım arasındaki denge bozulacağı için yıkılamayan ve dolayısıyla yeniden yapılamayan kollajenin birikip eklemlerde hareket kısıtlılığına yol açabileceği ve bunun da romatizmal hastalıklardaki ağrı ve hareket kısıtlılığından sorumlu olabileceği düşünülebilir ve bununla ilgili literatürde yok denecek kadar az çalışma mevcuttur.

Prolidaz enzimi uzun zamandan beri bilinmesine rağmen önemi, son yıllarda eksikliği ile ilgili çalışmalarla anlaşılmaya başlanmıştır.

Prolidaz aktivitesi kollajen sentezinde önemli sınırlayıcı rol oynamaktadır. Kollajen sentezindeki anormallik yara iyileşmesi, enflamasyon, yaşlanma, doku fibrozisi ve osteogenezis imperfekta gibi kemik anomalilerine yol açmaktadır **(110)**.

40 psöriazis ve 47 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada prolidaz değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş. Bunu da psöriazisli hastalarda kollajen turnoverının fazla olmasına bağlamışlar **(111)**.

Güven ve ark.'nın **(112)** yaptığı bir çalışmada psöriazisli hastalarda kontrol grubuna göre serum prolidaz seviyesi yüksek bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çalışmada 38 sistemik skleroz ve 33 sağlıklı kontrol grubunda total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve prolidaz düzeyine bakılmış. Total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi yüksek bulunurken prolidaz seviyesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur **(113)**.

Duygu F ve ark.'nın**(114)** yaptığı bir çalışmada prolidaz, lipit peroksidasyon, katalaz ve oksidatif stres indeksi kronik hepatit c olan hastalarda yüksek bulunurken antioksidan seviye düşük bulunmuştur. Prolidaz ve oksidatif stresin hastalığın progrese olmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Anti TNF tedavi alan bir grupla NSAII alan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada anti TNF tedavisinin AS hastalarında oksidatif seviye üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir **(115)**.

Karakoç ve ark.'nın **(116)** yaptığı bir çalışmada BASDAI değeri ortalama 4,6 olan AS hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun plazma total oksidan seviye, total antioksidan seviye ve oksidatif stress değerlerine bakılmış. Plazma total oksidan seviye ve oksidatif stress indeksi anlamlı şekilde yüksekken plazma total antioksidan seviyesi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çalışmada 41 AS ve 30 sağlıklı kontrol grubunda plazma myeloperoksidaz aktivitesi, nötrofil aktivitesi ve oksidatif stres biyomarkerlarına bakılmış. Nötrofil aktivitesinin oksidatif strese neden olup AS patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür **(117)**.

Bu çalışmaların ışığında serum prolidaz seviyesinin AS hastalarında oksidatif strese neden olup hastalığın patogenezinde ve ilerlemesinde rol aldığını ve anti TNF tedavisinin oksidatif stress üzerine olumlu etkisi olduğunu düşünebiliriz. AS hastalarında serum prolidaz seviyesi ile total oksidan seviye ve antioksidan seviye ile ilgili çalışma olmadığından ileri çalışmalar yapılabilir.

Yapılan bir çalışmada romatizmal etyoloji nedeniyle kapak replasmanı geçirmiş olan 26 hasta, dejeneratif etyoloji nedeniyle kapak replasmanı geçirmiş olan 24 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü prolidaz enzim düzeyleri açısından karşılaştırılmış. Serum prolidaz enzim düzeyi, kontrol grubunda hasta gruplarındakilere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş. Romatizmal ve dejeneratif kapak hastalıklı gruplar arasında prolidaz enzimi düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamış. Serum prolidaz düzeyi ve kapak hastalığının ciddiyeti arasında da herhangi bir korelasyon saptanmamış. Sonuçta, romatizmal ve dejeneratif kapak hastalığının azalmış serum prolidaz enzim düzeyleriyle ilişkili olduğunu belirtilmiştir **(118)**.

İyidoğan ve ark.'nın **(119)** yaptıkları çalışmalarda serum prolidaz aktivitesinin klinik laboratuvarlarda kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabileceğini tespit etmişlerdir.

Yapılan bir diğer çalışmada diz osteoartriti olan hastalarda serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu tespit edilmiştir . Yapılan bu çalışmada prolidaz ile total peroksit ve oksidatif stres arasında negatif korelasyon, serum total antioksidan kapasite ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Azalmış kollajen metabolizması oksidatif strese neden olup hastalığın etyopatogenezinde ve/ veya ilerlemesinde rol alabilir. **(120)**

Diz osteoartriti olan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise serum prolidaz aktivitesi, total oksidan seviye, antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve serbest sulfidril düzeylerine bakılmış aynı zamanda hastalar WOMAC ile değerlendirilmiştir. Diz osteoartriti olan hastalarda kontrol grubuna göre total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi yüksek bulunurken prolidaz değeri anlamlı düşük bulunmuştur. WOMAC skoru ile prolidaz aktivasyonu arasında ilişki bulunamamıştır.**(121)**

Bozkurt ve ark.'nın **(122)** yaptıkları bir çalışmada Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum prolidaz aktivitesine bakılmış ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Postmenapozal osteoporozda serum prolidaz aktivitesi, kemik turnover markerları, ve kemik mineral dansitesine bakılan bir çalışmaya 45 postmenapozal osteoporoz, 55 postmenapozal osteoporoz olmayan ve 38 premenapozal sağlıklı gönüllü dahil edilmiş.

C-telopeptid, total alkalen fosfataz, osteokalsin, deoksiipridinolin seviyeleri postmenapozal osteoporozu olan kadınlarda daha yüksek bulunurken kemik turnover markerları ve kemik mineral dansitesi ile prolidaz aktivitesi arasında korelasyon bulunamamıştır.(123)

Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda serum prolidaz aktivitesi ve osteoporoz markerlarına bakılmış. Serum prolidaz aktivitesi tip 2 diyabetes mellitus olan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada en yüksek prolidaz seviyesi sağlıklı gönüllülerde bulunurken sonra sırasıyla osteoporotik diyabetik hastalarda ve osteoporotik olmayan diyabetik hastalarda bulunmuştur.(124)

Daha önce yapılan diğer bir çalışmada 61 postmenapozal kadın ve 30 kontrol grubunda üriner deoksiipridinolin, kalsiyum, kreatin, serum total kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve prolidaz aktivitesine bakılmış. Kemik mineral dansitesinde T skoru -2.5 ve altında olanlar osteoporoz olarak kabul edilmiş. Serum prolidaz aktivitesi kemik dansitometrisi ve kemik turnover markerları ile korele bulunmayıp osteoporozda anlamlı fark bulunamamıştır.(125)

Gencer ve ark. 'nın (126) yaptığı çalışmada KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin düzeyde azalmış plazma prolidaz aktivitesi gösterilmiş bunun da azalmış kollojen döngüsünün bir kanıtı olabileceği düşünülmüştür.

Marotte ve ark. (127) prolidaz eksikliğinin artrit etyolojisinde rol alabileceğini gösteren bir vaka bildirmiştir.

Literatürde AS ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında AS'de aktiviteyi değerlendirmede klinik bulgular ile laboratuvar tetkikleri arasında uyumsuzluk olduğundan bahsedilmekte, bunun da tedaviyi belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sorun oluşturduğundan yakınılmakta ve aktiviteyi gösterebilecek birçok parametre AS'li hastalarda araştırılmaktadır. Biz de literatüre baktığımızda son zamanlarda değişik hastalıklarda sıklıkla bakılan prolidazın; AS'li hastalarda aktivite göstergeleriyle ilişkisinin olup olmadığına, anti-TNF tedaviyle düzeyindeki değişime ve bir laboratuvar bulgusu olarak aktivite kriteri olup olamayacağına baktık.



Şuana kadar AS ve prolidaz arasındaki ilişki ile ilgili tek klinik çalışma yapılmıştır. 2013 yılında Uçar ve ark. tarafından 30 AS, 29 RA ve 31sağlıklı kontrol grubunda prolidaz aktivitesine bakılmış, serum prolidaz aktivitesinin AS hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu bulunmuş, RA hasta grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlılık göstermemiştir **(98)**.

Bu çalışmada AS'li hastalar aktif ve inaktif olarak ayrılmamış sadece modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada AS hastaları değerlendirmede kullanılan BASDAI, VAS, SF-36 gibi değerlere bakılmamıştır. Ayrıca AS hasta grubunda bakılan prolidaz değeri tek ölçüm olarak kalmış, anti-TNF sonrası prolidaz değerinin değişip değişmediğine bakılmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise AS'li hastalar BASDAI değerlerine göre aktif ve inaktif olarak 2 gruba ayrılmış, aktif AS hastalarına 6 ay boyunca anti-TNF verildikten sonra prolidaz değerlerine tekrar bakılmıştır. Ayrıca AS'li hastaların BASDAI, VAS ve SF-36 mental ve fiziksel skorlarına bakılmış, bu değerlerin anti-TNF sonrası değişimi ve prolidaz ile korele olup olmadıklarına bakılmıştır. Bu yönlerden çalışmamızın literatürde AS ve prolidaz arasındaki ilişkiyi en kapsamlı şekilde araştıran ilk çalışma olması yönünden önemlidir.

Çalışmamızda hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Prolidaz düzeyinin aktif AS'li hastalarda en düşük düzeyde olduğunu, inaktif AS'li hastalarda düzeyinin daha yüksek olduğunu, sağlıklı kontrol grubunda ise en yüksek düzeyde olduğunu gördük ve aradaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Aktif AS'li hastalardaki düşük prolidaz düzeyinin yaklaşık 6 aylık anti-TNF tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiğini gördük. Ayrıca hasta gruplarını BASDAI, VAS, ESH, CRP ve SF-36 fiziksel ve mental komponent değerleri bakımından inceledik. Aktif AS'li hasta grubunda BASDAI, VAS, ESH ve CRP değerleri inaktif gruba göre istatistikel anlamlı olacak şekilde yüksek, SF-36 fiziksel ve mental komponent değerleri ise istatistikel anlamlı olacak şekilde düşüktü. Aktif AS'li hasta grubunda BASDAI, VAS, ESH ve CRP değerlerinin 6 aylık anti-TNF tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğünü, SF-36 fiziksel ve mental komponent değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiğini gördük. Prolidaz, VAS, ESH, CRP ve SF-36

fiziksel ve mental komponent değerlerinin aktif ve inaktifliği ayırt etme performansları incelendiğinde prolidazın aktifliği ayırt etmede başarısının en yüksek olduğunu gördük. Prolidazdan sonra aktifliği ayırt etmede en yakın sonucun VAS ile olduğunu sonra sırasıyla SF-36 fiziksel, mental komponent değerlerinin, CRP ve ESH ile olduğunu gördük. Yapılan çalışmalarla paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada laboratuvar bulgusu olan CRP ve ESH değerlerinin aktifliği ayırt etmede başarısını en düşük, prolidazın da aktifliği ayırt etme başarısını en yüksek olarak gördük. Ayrıca prolidaz değerinin BASDAI skoru gibi aktifliği ayırt etmede başarısının yüksek olması aktivite kriterini belirlemede bir laboratuvar parametresi olarak kullanılıp kullanılamayacağı düşüncesini akla getirmektedir. Ayrıca 6 aylık anti-TNF tedavi sonrası prolidaz değerinin anlamlı olacak şekilde yükselmesine paralel olarak BASDAI ve VAS skorunun anlamlı olacak şekilde düşmesi bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

AS tedavisinde anti-TNF ilaçların kullanımıyla hastalığın prognozunu ve aktifliğini değerlendiren markerlar çok sayıda çalışmada araştırılmıştır fakat bizim çalışmamız kadar ayrıntılı, aktif ve inaktif grubu ve sağlıklı kontrol grubu olan ve 6 aylık anti-TNF sonrası tekrar bakılan ve AS’li hastalarda kullanılan BASDAI, VAS, ESH, CRP ve SF-36 fiziksel ve mental komponent değerleriyle karşılaştırılan çalışmaya rastlayamadık.

Prolidazın AS aktivitesini değerlendirmede önemli bir marker olabileceği ancak bunu desteklemek için hasta sayısının daha fazla olduğu ve uzun süreli takiplerin yapıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmada serum prolidaz seviyelerinin AS'li aktif hastalarda inaktif hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğunu, anti-TNF tedavi sonrası prolidaz seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiğini, mevcut bakılan VAS, ESH, CRP ve SF-36 fiziksel ve mental komponent değerlerinin hastalığın aktifliğini ayırt etmede benzer, prolidaz seviyesinin ise en yüksek olduğunu gördük. Ayrıca anti-TNF tedavi sonrası prolidaz düzeyinin anlamlı olacak şekilde yükselmesi ve benzer şekilde BASDAI skorunun düşmesi ve yapılan istatistiksel analizlerle prolidazın BASDAI skoru gibi aktifliği ayırt etme başarısının yüksek olması, prolidazın AS'li hastalarda aktiviteyi değerlendirmede yeterli özgünlük ve duyarlılığa sahip olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med 2002; 136: 896 – 907.
2. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. Clin Rheumatol 2005;24:41-7
3. Milligan A, Brown G. Prolidase Deficiency: A Case Report and Literature Review. Brit J. Dermatol 1989; 121:405-409
4. Endo F, Matsuda I: Human eritrosite Prolidase and prolidase deficiency. Pediatr Res. 1982;16:227-231
5. Marotte H, Gineyts E, Miossec P. Prolidase deficiency: a rare aetiology of arthritis. Joint Bone Spine. 2010;77(1):88-9
6. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002;61
7. Karagöz A. Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Ataman G, Yalçın P. (ed.) "Romatoloji"den Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2012, s.541-554
8. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-9.
9. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-83.
11. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. J Rheumatol 1990;17:1649-52.

12. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-72
13. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:742-56
14. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):284-6
15. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
16. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Harris JR, Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol* 2008;37:120-6
17. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299- 302
18. Van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):974-8.
19. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. Çeviri: Sivrioğlu K. Bölüm: Ankylosing Spondylitis. Çeviri ed: Arasıl T. Kitap: Kelley Romatoloji, Günes Kitabevi, Ankara 2006 pp.1125-41.
20. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. In: Beyazova M, Kutsal YG (eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Günes Kitabevi, Ankara 2000 pp. 1577-91.
21. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-112.
22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180(6):2359-64

23. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18:1542-51.
24. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571-91.
25. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol* 2000;27:2295-301.
26. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
27. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213-23.
28. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds), *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia 2003 pp. 1161-81.
29. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
30. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;316:234-8.
31. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.
32. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. Güven Kitabevi, İzmir 2003
33. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-24
34. Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler. Özgöçmen S. (ed.) İstanbul Veri Medikal; 2008

35. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;2.
36. Quismorio FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342-5.
37. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-3.
38. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
39. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 714-7.
40. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):451-71.
41. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011;22(6):554-60.
42. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(4):699-712.
43. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70
44. van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473-7
45. Kırnap M, Güler M. Ankilozan spondilitte serum immünoglobulinleri. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1992;10:272-5.
46. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:301-11.
47. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i97-103.

48. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, Ankara 2011
49. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics* 2005;25:559-69; discussion 69-70
50. Vinson EN, Major NM. MR imaging of ankylosing spondylitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2003;7:103-13.
51. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):346-52.
52. Chary-Valckenaere I, d'Agostino MA, Loeuille D. Role for imaging studies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):138-43
53. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7
54. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003;44:218-29.
55. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:693-700.
56. Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskenli RH. Ankilozan Spondilitte Radyografik Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49.
57. Maksymowych WP. Update on the treatment of ankylosing spondylitis. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1125–33.
58. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
59. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.



60. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.
61. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004800
62. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
63. Ferraz MB, da Silva HC, Atra E. Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. *J Rheumatol* 1991; 18: 146-7
64. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD004524
65. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1761-4.
66. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Cytokine* 2006;33:294-8.
67. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905-8.
68. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158, iii-iv
69. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebocontrolled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91

70. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:551-7.
71. Inman RD, Davis JC Jr., Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
72. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
73. Patel Aarat M, and Larry W. Moreland. "Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;6: 855-866.
74. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-1332.
75. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:700-6.
76. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol.* 2015;42(4):665-81
77. Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):290-8
78. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
79. Kılıç G, Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitte Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2014;7(3):35-43.

80. Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004;19:320-34.
81. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
82. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
83. Rohekar S, Chan J, Tse SM, et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol*. 2015;42(4):665-81.
84. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014;73:817e23
85. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(3): 589- 607.
86. Dolenga M. Hechtman P: Prolidase deficiency in cultured human fibroblasts: Biochemical Pathology and Iminodipeptid Enhanced Growth. *Pediatr Res*. 32(4): 479-482, 1992.
87. Endo F, Tanoue A. Primary Structure and Gene Localization of Human Prolidase. *J Biol Chem*. 264: 4476- 4481, 1989.
88. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolidase deficiency *Eur J clin Chem Clin Biochem*. 1993;31(5): 317-322
89. Ohhashi T, Ohno T. : Characterization of prolidase I and II From erythrocytes of a control patient with prolidase deficiency and her Mother. *Clin Chim Acta*. 1990;187(1):1-9

90. Chamson A, Voightlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolidase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen Clin. Physiol Biochem. 1989;7(3-4): 128-136.
91. Myara I. Plasma prolidase activity: A possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. Clin Chem. 30(2): 211-215, 1984.
92. Koçyigit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği, İlaç ve Tedavi Dergisi, 12(2):102–106,1999.
93. Akdeniz O, Alaylı G, Tosun FC, et al. Early spondyloarthropathy: scintigraphic, biological, and clinical findings in MRI- positive patients. Clin Rheumatol 2008; 27: 469-474
94. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoglu MA, Ugur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. South Med J 2004;97:350-3.
95. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. JRheumatol 1999; 26: 971-974
96. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Listrat V, Doudados M. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. Journal of Rheumatology 1994;21:1883-1887
97. Dernis E, Lavie F, Pavy S, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine. 2007;74(4):330-7
98. Uçar D, Em S, Bozkurt M, et al. Serum Prolidase Activity in Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis.Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2013;6:29-33
99. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21(12):2286-91.

100. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):878-82.
101. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665-70.
102. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-81.
103. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis. The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694-8.
104. Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatology international* 2013;33:241-5
105. Sozay S. Seronegatif Spondiloartropatili Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji Dergisi* 2004;4:72-6.
106. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes* 2009;7:25.
107. Ozgul A, Peker F, Taskaynatan MA, et al. Effect of ankylosing spondylitis on healthrelated quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clinical Rheumatology* 2006;25:168-74.
108. Özdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status: 2010 Jan 5 *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):605-10.
109. Myara I. Effect of long preincubation on the two forms of human erythrocyte prolidase. *Clin Chim Acta.* Dec; 170 (2-3): 263-270, 1987.

110. Surazynski A, Milyk W, Palka J, Phang JM. Amino Acids. 2008 Nov;35(4):731-8. doi: 10.1007/s00726-008-0051-8.
111. Sürücü HA, Aksoy N, Ozgöztas O, Sezen H, Yesilova Y, Turan E. Prolidase activity in chronic plaque psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Apr;32(2):82-7.
112. Güven B, Can M, Genc M, Koca R. Serum prolidase activity in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:473–6.
113. Savas E, Aksoy N, Pehlivan Y, et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. 2014 Jun;126(11-12):341-6.
114. Duygu F, Koruk ST, Karsen H, Aksoy N, Taskin A, Hamidanoglu M. Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis. *C J Clin Lab Anal*. 2012 Jul;26(4):232-7.
115. Karkucak M, Capkin E, Alver A, et al. The effect of anti-TNF agent on oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2010 Mar; 29(3):303-7.
116. Karakoc M, Altindag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondilitis. *Rheumatol Int*. 2007 Oct;27(12):1131-4.
117. Yazici C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing . *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1235-9.
118. Rabuş M, Demirbağ R , Sezen Y, et al. Serum prolidase activity in patients with degenerative and rheumatic heart valve diseases *Turk J Med Sci* 2010; 40 (5): 687-692 TUBİTAK.
119. İyidoğan YÖ, Gürdöl F, Öner P: Serum prolidaz I aktivitesinin kemik yapım yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İst.Tıp Fak. Mecmuası*. 1999; 62: 2.
120. Altındağ Ö, Erel Ö, Aksoy N, Selek İ, Çelik H, Karaoğluoğlu M: Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatology International*. Published online:10 November 2006.

121. Altay MA, Ertürk C, Bilge A, Yaptı M, Levent A, Aksoy N. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. *Rheumatol Int.* 2015 Oct;35(10):1725-31.
122. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease. *Redox Rep.* 2014 Mar;19(2):59-64.
123. Verit FF, Geyikli I, Yazgan P, Celik A. Correlations of serum prolidase activity between bone turnover markers and mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006 Jun;274(3):133-7.
124. Erbağcı AB, Araz M, Erbağcı A, Tarakçıoğlu M, Namiduru ES. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 35(2002) 263-268
125. Namiduru ES, Binnur Erbağcı A, Çelik A, Yılmaz M, Tarakçıoğlu M. Serum prolidase activity in postmenopausal osteoporosis. *Minerva med*, 2007 Dec; 98(6) 647-51 indexed for MEDLINE
126. Gencer M, Aksoy N, Daglı E, et al. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2011; 25: 8-13.
127. Marotte H, Gineyts E, Miossec P. Prolidase deficiency: a rare aetiology of arthritis. *Joint Bone Spine.* 2010;77(1):88–9.

## EKLER

### SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: \_\_\_\_\_

Hasta # \_\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel ☐

Çok iyi ☐

İyi ☐

Orta (fena değil) ☐

Kötü ☐

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi ☐

Bir yıl öncesinden biraz iyi ☐

Hemen hemen aynı ☐

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü ☐

Bir yıl öncesinden çok daha kötü ☐

### SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

|                                                                                                                | Evet, çok kısıtlı        | Evet, biraz kısıtlı      | Hayır, hiç kısıtlı değil |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Ağır kaldırma ve yük taşıma                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e)Tek bir merdiven basamağını çıkma                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g)İki kilometreden çok yürüme                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h)Bir kilometre yürüme                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i)100 metre yürüme                                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

|                                                                                                             | Evet                     | Hayır                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

|                                                                                        | Evet                     | Hayır                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç etkilemedi ☐
- Çok az ☐
- Orta derecede ☐
- Epeyce ☐
- Çok fazla ☐

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç olmadı ☐  
Çok az ☐  
Az ☐  
Orta derecede ☐  
Çok ☐  
Pek çok ☐

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

- Hiç etkilemedi ☐  
Biraz etkiledi ☐  
Orta derecede etkiledi ☐  
Epey etkiledi ☐  
Çok etkiledi ☐

#### **GENEL SAĞLIK**

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

*Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.*

|                                                      | Kesinlikle<br>doğru      | Çoğunluk<br>la doğru     | Emin<br>değilim          | Çoğunluk<br>la yanlış    | Kesinlikle<br>yanlış     |
|------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Sağlığım mükemmel                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

|                                                                                                                         | Sürekli                  | Çoğu zaman               | Epey zaman               | Bazen                    | Ara sıra                 | Hiç bir zaman            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b)Çok sinirli biri mi oldunuz?                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e)Çok enerjik oldunuz mu?                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?                                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h)Mutlu bir insan oldunuz mu?                                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i)Yorgunluk hissettiniz mi?                                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j)Sağlığımız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı?<br>(arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Yorum:

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**Dr. Sevgi BAŞPINAR**'a ait “Anti TNF Tedavi Öncesi ve Sonrası Ankilozan Spondilitli Hastalarda Serum Prolidaz Düzeyi ile Hastalık Aktivite Göstergelerinin Karşılaştırılması” adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 10.12.2015

Başkan

: Prof. Dr. Mehmet KIRINAR



Üye

: Prof. Dr. Hüseyin DEMİR



Üye

: Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ

