



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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI PROHEPSİDİN VE
SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTE
GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet ATA KUL

KAYSERİ-2014



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

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI PROHEPSİDİN VE
SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTE
GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nimet ATA KUL

Danışman

Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Taraından TSU-12-3893 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösterici olan, yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, tezin planlanması ve yapım aşamasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin DEMİR'e, Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e ve Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu tezin biyokimyasal parametrelerini çalışan Prof. Dr. Sebahattin MUHTAROĞLU ve Dr. Işıl Hanım'a ve istatistiksel analizleri yapan Yrd. Doç. Dr. Ferhan ELMALI'ya teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her konuda uyumlu bir çalışma içinde olduğumuz asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlere, hemşirelere ve kliniğin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, sevgi ve desteğini tüm sıcaklığıyla hep yanıbaşımnda hissettiğim eşime ve neşe kaynağım canım oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. EtyopatogeneZ.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.4.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	5
2.1.4.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar	6
2.1.4.2.1. Göz Tutulumu.....	6
2.1.4.2.2. Kardiyak Tutulum	6
2.1.4.2.3. Pulmoner Tutulum:.....	7
2.1.4.2.4. Renal Tutulum:	7
2.1.4.2.5. Nörolojik Tutulum:.....	7
2.1.4.2.6. Gastrointestinal Tutulum:	7
2.1.5. Fizik Muayene Bulguları	7
2.1.6. Laboratuar Bulguları.....	9
2.1.7. Görüntüleme	9
2.1.7.1. Konvansiyonel Radyografi.....	9
2.1.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	10

2.1.7.3. Bilgisayarlı Tomografi	10
2.1.7.4. Ultrasonografi	10
2.1.7.5. Sintigrafi.....	11
2.1.8. Tedavi	11
2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler	13
2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler	13
2.1.8.2.1. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)	13
2.1.8.2.2. Kortikosteroidler (KS).....	13
2.1.8.2.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	14
2.1.8.3. Biyolojik Tedaviler	14
2.2. PROHEPSİDİN	16
2.2.1. Prohepsidin Regülasyonu	17
2.2.2. Prohepsidin ve İnflamasyon.....	17
2.3. SİTOKİNLER	18
2.3.1. Tümör Nekrozis Faktör α	18
2.3.2. İnterlökin-6	18
2.3.3. İnterlökin-1	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	41
EKLER.....	53
TEZ ONAY SAYFASI.....	57

KISALTMALAR

AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis İnternational Society
ASQoL	: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
CRP	: C-reaktif protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
ESSG	: European Spondyloarthropathy Study Group
FABERE	: Fleksiyon-Abduksiyon-Eksternal Rotasyon-Ekstansiyon
HAMP	: Hepsidin geni
Hb	: Hemoglobin
IL-1	: İnterlökin-1
IL6	: İnterlökin-6
İBA	: İnflamatuvar bel ağrısı
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
JAK	: Janus kinaz
KHA	: Kronik hastalık anemisi
KS	: Kortikosteroid
LEAP-1	: Liver-expressed antimicrobial peptide
MASES	: Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MCS	: Mental sağlık özet skalası
MEI	: Mander Entezit İndeksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PCS	: Fiziksel sağlık özet skalası
PsA	: Psöriatik artrit
RA	: Romatoid artrit
ReA	: Reaktif artrit
SF-36	: Kısa form-36
SİE	: Sakroiliak eklem
SpA	: Spondiloartropati
STIR	: Short-tau inversion recovery
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Modifiye New York sınıflama kriterleri	3
Tablo 2.	İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri.	5
Tablo 3.	AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri	11
Tablo 4.	Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) değerlendirmesi.....	21
Tablo 5.	Hastaların Temel Özellikleri	24
Tablo 6.	İnaktif gruptaki başlangıç ve 3 ay sonraki prohepsidin, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , BASDAI, ESH, CRP, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 7.	Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonraki BASDAI, ESH, CRP, prohepsidin, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6 ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 8.	Başlangıçta aktif grup ile inaktif grubun prohepsidin, ESH, CRP, BASDAI, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9.	Aktif grup ile inaktif grup başlangıç ve 3 ay sonra fiziksel ve mental sağlık özet skalaları arasındaki ilişki	29
Tablo 10.	Anemisi olan ve anemisi olmayan hasta gruplarının prohepsidin, BASDAI, ESH, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6, ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması.	30
Tablo11.	Anemisi olan grupta, anemi tiplerinin karşılaştırılması.	31

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI PROHEPSİDİN VE SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTE GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi henüz bilinmeyen, HLA-B27 geni ile ilişkili sakroiliak eklem ve omurgayı tutan, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Prohepsidin; vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. İnflamasyon, plazma demir düzeylerindeki ve demir depolarındaki artış ile sentezi uyarılırken demir eksikliği ve hipokside ise, sentezi azalır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan AS’de prohepsidin değerleri şimdiye kadar değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada AS’li hastalarda anti TNF tedavi öncesi ve sonrası prohepsidin ve sitokin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 36’sı anti TNF tedavi alması planlanan aktif AS’li hasta ve 32’si BASDAI skoru <4 olan inaktif AS’li olmak üzere toplam 68 hasta alındı. Aktif gruptaki hastaların 20’sine infliximab, 16’sına adalimumab tedavisi verildi. Hastaların hepsi aksiyel tutulumluydu ve inaktif gruptaki hastalar sadece nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi aldı. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folikasit ve vitamin B 12 gibi anemi parametreleri, tümör nekrozis faktör- α (TNF α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve prohepsidin düzeyleri başlangıçta ve 3 ay sonra ölçüldü.

Bulgular: Prohepsidin seviyeleri aktif AS’li hastalarda, inaktif gruba göre göreceli olarak yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Anti TNF tedavi sonrası serum prohepsidin seviyelerinde artış ($p<0,001$), IL1 β seviyelerinde azalma ($p<0,001$), hemoglobin ve demir değerlerinde artma (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,05$) gözlemlendi. Başlangıçta ve 3 ay sonra inaktif ve aktif grupta prohepsidin ile ESH, CRP, BASDAI, sitokinler ve anemi parametreleri arasında korelasyon bulunmadı. Başlangıçtaki toplam 68 hastanın, anemisi olanlar ile olmayanlar arasında prohepsidin seviyeleri farklı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada serum prohepsidin seviyeleri ile hastalık aktivite göstergeleri arasında korelasyon saptanmaması, prohepsidinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, prohepsidin, BASDAI, sitokin, anti TNF tedavi, anemi

COMPARISON OF PROHEPCIDIN AND CYTOKINE LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY INDEX BEFORE AND AFTER ANTI-TNF THERAPY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

ABSTRACT

Aim: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease with unknown etiology related to HLA-B27 gene, which involves sacroiliac joint and spinal column. Prohepcidin comprises an important connection among defense mechanisms, inflammation and iron metabolism. Prohepcidin synthesis is stimulated by inflammation and increased plasma iron levels and iron stores, while iron deficiency and hypoxia decreases its synthesis. To best of our knowledge, prohepcidin values haven't been investigated in AS, a chronic inflammatory disease, so far. In this study, it was aimed to compare prohepcidin and cytokine levels with disease activity before and after anti-TNF therapy in AS patients.

Material and method: The study recruited overall 68 patients, including 36 patients with active AS scheduled for anti-TNF therapy and 32 patients with inactive AS based on BASDAI score <4. Infliximab was prescribed to 20 patients whereas adalimumab was prescribed to 16 patients in active group. All patients had axial involvement and non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) alone was prescribed to the patients in inactive group. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), anemia parameters such as hemoglobin, iron, iron binding capacity, ferritin, folic acid and vitamin B 12, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and prohepcidin measurements were performed at baseline and 3 months after therapy.

Results: Prohepcidin levels were found to be relatively high in patients with active AS when compared to those with inactive AS; however, the difference didn't reach statistical significance ($p > 0,05$). After anti-TNF therapy, it was observed that there were increase in serum prohepcidin levels ($p < 0,001$), decrease in IL-1 β levels ($p < 0,001$) and increase in hemoglobin and iron values ($p < 0,001$ and $p < 0,05$, respectively). No correlation was found between prohepcidin and ESR, CRP, BASDAI, cytokines and anemia parameters at baseline and 3 months after therapy. In 68 patients included,

prohepcidin levels were similar between patients with or without anemia at baseline ($p>0,05$).

Conclusion: In the present study, failure of detecting a correlation between serum prohepcidin levels and disease activity indices suggested that prohepcidin isn't an appropriate marker for assessment of disease activity.

Keywords: Ankylosing spondylitis, prohepcidin, BASDAI, cytokine, anti-TNF therapy, anemia

1. GİRİŞ-AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) özellikle sakroiliak eklem ve vertebraları tutan, periferik eklem artriti ve kas iskelet dışı tutulumu olabilen, kronik inflamatuvar bir hastalık grubu olan spondiloartropatilerin prototipidir (1). Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar inflamasyon mediatörleri, hastalığın seyrinde gelişen olaylar ve hastalığın seyrindeki düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Prohepsidin, peptid yapısında demir metabolizmasında ve inflamasyonda aracı olarak görev alan küçük bir hormondur (2). Hepsidin inflamasyona yanıt olarak karaciğerden IL6 tarafından sentezlenmesi nedeniyle, tip 2 akut faz proteini olarak varsayılmaktadır (3). Prohepsidin seviyelerinin romatoid artritle (RA) hastalarda daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu bulunmuştur (4). AS'de ise prohepsidin seviyelerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Ankilozan Spondilitli hastalarda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki artmış düzeyleri bildirilmiştir ve bunların bazılarının AS'de hastalık aktivitesini yansıtan parametrelerle pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (5). Ankilozan Spondilitli hastalarda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekskresyonunun gösterilmesi, TNF- α 'nın inflamasyondan sorumlu olan önemli bir sitokin olduğunu göstermekte ve AS'de TNF α inhibitörlerinin kullanımına temel oluşturmaktadır (6).

Çalışmamızda AS'li hastalarda anti TNF tedavi öncesi ve sonrası prohepsidin ve sitokin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Spondiloartropati (SpA), spinal tutulum, periferik eklem artrit ve kas-iskelet dışı tutulum ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ankilozan spondilit (AS) Spa'ların prototipidir, grubun diğer üyeleri ise psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artritler, juvenil idiopatik artrit ve sınıflandırılmayan spondiloartritlerdir (1).

Ankilozan Spondilit, etyolojisi henüz bilinmeyen HLA-B27 geni ile ilişkili, erken dönemde sakroiliak eklemi tutan, geç dönemde omurgayı tutan ve ankiloza yol açan kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (7).

2.1.1.Tarihçe

Ankilozan Spondilitin ilk klinik tanımını İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Connor (1666-1698) 1693 yılındaki bir yazısında yapmıştır. Ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmiş, sakroiliak eklem ve kostovertebral eklemide içine alan füzyonu belirtmiştir (8). 1850 yılında Benjamin Brodie, 31 yaşında ankiloze omurgası olan bir erkek hastada ara sıra olan göz inflamasyonu ile üveitin hastalığın komplikasyonu olduğunu tanımlamıştır (9). 1893 yılında Von Bechterew, 1897 yılında Strümpell ve 1898 yılında Marie tarafından AS vakaları bildirilmiştir. İlerleyen yıllarda X ışınının keşfedilmesiyle Krebs ve Forestier tarafından sakroiliit, Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (10). 1960 ve 1970 li yıllarda Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları sonuçları ile seronegatif

SpA kavramı ortaya atılmıştır. 1961 yılında Roma, 1966 yılında New York AS sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. 1973 yılında HLA-B27 ile AS ilişkisi gösterilmiş (11). 1984 yılında daha önce var olan kriterlerin karşılaştırıldığı çalışmalar baz alınarak modifiye New York kriterleri ortaya konmuştur (12).

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 kriterler (1-3) varsa kesin Ankilozan Spondilit

Modifiye New York kriterleri henüz yapısal hasar gelişmeyen hastalarda tanı gecikmesine neden olduğu için Amor ve European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) kriterleri tanımlanmıştır (13, 14). 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 (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan Spondilit sıklıkla hayatın 3. dekadında başlayan ve erkeklerde kadınlardan biraz daha sık (2-4 kat) görülen bir hastalıktır. Prevalans ırk ve coğrafik dağılıma göre farklılık göstermektedir. Bu farklılık HLA-B27 antijeninin popülasyonlar arası farklı oranda bulunmasından kaynaklanabilir (16). AS prevalansı HLA-B27 sıklığı ile yakın paralellik gösterir. HLA-B27 Afrikalı siyah popülasyonda son derece nadirdir bu nedenle de AS bu popülasyonda nadir görülür (17). Birleşik Devletlerde, AS prevalansı

% 0.2-0.5, genel SpA prevalansı ise %1 den yüksek bulunmuştur (18). Almanya'da yapılan bir çalışmada AS prevalansı %0.86, SpA prevalansı ise %1.9 olarak bulunmuştur (19). Türkiye'de 20 yaş üzeri 2835 kişiyle yapılan çalışmada ise AS prevalansı %0,49 ve SpA prevalansı %1,09 olarak bildirilmiştir (20).

2.1.3. Etyopatogenez

Ankilozan spondilitin kesin nedeni halen bilinmemektedir, ancak genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu patogeneizde önemli rol oynamaktadır. AS ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır. AS'li hastaların %70-90'ında HLA-B27 pozitif bulunurken, genel popülasyona bakıldığında HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme oranı %5-6 bulunmuştur. AS'li hastaların HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında AS gelişme riskinin %10-20 olması ve HLA-B27 pozitif tek yumurta ikizlerinde riskin %75, çift yumurta ikizlerinde ise %27 bulunması HLA dışı genlerinde etyolojide rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (21).

HLA-B27 pozitif transjenik farelerle yapılan çalışma, normal bir ortama konulan farelerde sakroiliit, entezit, artrit, göz ve barsak inflamasyonunun geliştiğini ancak steril ortamda büyüyen farelerde artrit ya da barsak inflamasyonu gelişmediğini göstermiştir (22). Spesifik ya da tek bir ajan hastalığın nedeni olarak saptanamamasına rağmen AS ile inflamatuvar barsak hastalığı arasındaki ilişkide bakteriyel enteritte uzun süre bakterilere maruz kalma immun yanıtı tetikleyebilmektedir. Bu sitolitik yanıt da doku hasarı ve inflamasyona yol açacaktır (23-25).

Ankilozan spondilit patogenezinde inflamasyon ve yeni kemik oluşumu iki önemli patolojidir. AS'de inflamatuvar yanıt sinovyal zarlar, entezis bölgeleri, eklem ve intervertebral disklere komşu kemik dokuda gelişir. Ayrıca gastrointestinal kanal ve gözde de inflamasyon olabilmektedir (26). Histopatolojik verilere göre entezal fibrokartilajın immun yanıtta ilk ve önemli bir hedef olduğu kanıtlanmıştır (27).

Erken dönemde dokulara T hücre ve makrofajların infiltrasyonu ve sonrasında TNF- α ve 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, CD68+ makrofajlar, Blenfositler ve natural killer hücreleri bulunur (26).

Sakroiliit AS'nin erken dönemlerinde 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 (28). Ligamentöz yapılarda ve entezis bölgelerindeki inflamasyonda kemik oluşumu ile iyileşir. Aynı şekilde anulus fibrozus ve çevresindeki ligamanların kemikleşmesiyle de sindesmofitler oluşur (29).

2.1.4. Klinik Bulgular

Ankilozan Spondilit sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu için sistemik etkileri sıktır. AS'nin klinik bulgularını kas iskelet sistemine ait ve kas iskelet dışı tutulum olarak 2 grupta inceleyebiliriz.

2.1.4.1. Kas–İskelet Sistemi Tutulumu

Ankilozan spondilit genellikle sinsi başlar ve hastalar çoğu zaman şikayetlerinin başladığı yeri ve zamanı tam olarak belirleyemezler (30).

Ankilozan Spondilitin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi inflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve tutukluktur. İnflamatuvar bel ağrısı tanısı koyabilmek için bugüne kadar birkaç İBA kriterleri düzenlenmiştir (30-32).

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 egzersile 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	3) Egzersizle düzelme
5) Egzersizle iyileşme	(4 kriterden 2'si mevcutsa)	4) İstirahatle düzelme
(5 kriterden 4'ü mevcutsa)		(5 kriterden 4'ü mevcutsa)

Aksiyel iskelet dışı eklem tutulumu sıklıkla omuz ve kalçalardadır. Bu tutulum eklemlerde hasarla sonuçlanabilir ve kalça tutulumu prognoz açısından önemlidir (33). Omuz ve kalça gibi kök eklemleri dışındaki periferik eklem tutulumu daha az görülür ve genellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit şeklindedir (34). Sternoklavikuler ve kostosternal eklem tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olabilir. İlerleyen dönemde eklemlerde ankiloz gelişebilir ve göğüs ekspansiyonunu azaltabilir (35).

Entezit ligaman ve tendonların kemiğe tutundukları yerin inflamasyonudur. Tutulan yerler aşil tendonu, plantar fasya, patellar tendon, iliak krest ve göğüs ön duvarı olarak sıralanabilir. Entesopatik lezyonlar özellikle sabahları ağrılıdır (36).

Osteoporoz AS'in önemli bir komplikasyonudur. Patolojisi ve başlangıç zamanı hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır. AS'de kemik mineral kaybının immobilizasyon, sitokinler, genetik faktörler ve kullanılan ilaçlar gibi birçok nedene bağlı olduğu kabul edilmektedir (37).

2.1.4.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar

2.1.4.2.1. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit en sık görülen ekstraartiküler bulgudur. Hastalarda fotofobi, kızarıklık ve ağrı şikayeti olur. AS olan HLA-B27 pozitif hastalarda üveit daha sık görülür, hatta bazı hastalarda üveit hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur (10). Erken tanı konulup tedavi edilirse 4-8 haftada sekelsiz iyileşir ve prognozu iyidir. Gecikme durumunda sineşiler ve glokom gibi komplikasyonlar gelişebilir (38).

2.1.4.2.2. Kardiyak Tutulum

Ankilozan spondilite bağlı kardiyak komplikasyonlar genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Tutulumun en sık bulguları; kalp kapak hastalıkları (Aort yetmezliği), iletim defektleri, kardiomegali ve perikardittir (39, 40).

2.1.4.2.3. Pulmoner Tutulum:

Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte nadirdir. En yaygın bulgu bilateral apikal fibrozistir. Hastalar genellikle asemptomatiktir, ilerleyen dönemde kavitasyon meydana gelebilir ve mantar ve bakteriler tarafından kolonize olurlarsa semptomatik hale gelirler. Kostovertebral ve kostosternal tutulumla bağılı göğüs ekspansiyonu kısıtlanabilir ve restriktif tipte havalanma bozukluğu gelişebilir (41).

2.1.4.2.4. Renal Tutulum:

Ankilozan spondilitli hastalarda böbrek tutulumu nadirdir. En yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur (42). Ayrıca IgA nefropatisi ve analjezik nefropatisi de diğeri önemli renal bulgulardır (43, 44)

2.1.4.2.5. Nörolojik Tutulum:

Nörolojik bulgular vertebra kırıklarına bağılı spinal kord veya sinirlere bası sonucu meydana gelebilir. Bu oran %15 civarındadır. Atlantoaksiyel subluksasyon ve uzun süreli hastalığa sahip olanlarda muhtemelen araknoidite bağılı cauda equina sendromu görülebilir (45).

2.1.4.2.6. Gastrointestinal Tutulum:

Ankilozan spondilitli hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) görülebilirken %50-60'ında subklinik intestinal inflamasyon vardır. İnflamasyon genellikle ileum ve kolonu etkiler. Hastaların büyük bir çoğunluğu semptomatik hale gelmezler, az bir kısmı ilerleyerek İBH özellikle de Crohn hastalığı geliştirirler (46).

2.1.5. Fizik Muayene Bulguları

Hastalara ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Muayenede sakroiliak eklem (SİE), spinal mobilite 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 hem SİE hem de kalça eklemi değerlendirir. Ganslen testinde sırt üstü yatan hastanın test edilecek SİE tarafındaki bacağı aşağıya doğru sarkıtılır ve kalça ekstansiyona zorlanır, o taraf sakroiliak eklemden ağrı olması testi pozitif yapar. Mennel testinde ise hasta test edilecek taraf üstte kalacak şekilde yan yatar ve üstteki kalça ekstansiyona zorlanır, o taraf sakroiliak eklemden ağrı olması testi pozitif yapar.

Ankilozan Spondilitli hastalarda ASAS tarafından spinal mobilité için kullanışlı olan ölçümler önerilmiştir. Schober testi, hasta ayakta dik dururken spina iliaka posterior superiorları birleştiren çizgi ile bu çizginin 10cm üzeri işaretlenir ve hastadan dizlerini bükmeden öne eğilmesi istenir, aradaki mesafe ölçülür. Göğüs ekspansiyonu, hasta elleri başının arkasında olacak şekilde dururken 4. İnterkostal aralıktan derin ekspirasyon ve inspirasyon arası mesafe ölçülür. Occiput-duvar mesafesi, hasta düz bir duvara sırtını yaslar ve ufuk çizgisine bakması istenir, occiput ile duvar arası mesafe ölçülür. Kifoza ve servikal mobilitéyi gösteren bir ölçümdür.

Entezit muayenesinde Mander Entezit İndeksi (MEI) ve Maastricht AS Entezit Skoru (MASES) kullanılır. Aşil tendonu, plantar fasya, patellar tendon, krista iliakalar, spinöz çıkıntılar ve kostokondral bileşkeler muayene edilmelidir.

Periferik eklemler de şişlik ve ağrı açısından muayene edilmelidir.

Postürde ise lomber lordoz azalır, kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir ve karın öne doğru çıkar. Ağırlık merkezini dengelemek için diz ve kalçalar fleksiyonda olmaya başlar.

Ankilozan Spondilitte ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde Vizüel Analog Skala (VAS) en etkili yöntemdir. 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 (47). Yaşam kalitesi değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam

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

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Rutin kan testlerinde genellikle anlamlı bir değişme yoktur. C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek olabilir, fakat hastalık aktivitesiyle korele değildir (48).

Hastaların %15'inde normokrom normositer anemi olabilir ve hastalık aktivitesi ile uyumlu olarak hafif-orta trombositoz görülebilir. Serum alkalen fosfataz ve kreatin kinaz seviyelerinde artış olabilir ve hastalık aktivitesi ve süresiyle ilgili değildir. Akut faz reaktanlarıyla ilişkili serum IgA seviyesinde yükselme olabilir (49).

Erken SpA tanısı için HLA-B27 önemli bir faktördür. AS'li hastaların %70-90'ında HLA-B27 pozitif bulunur (21).

2.1.7. Görüntüleme

Ankilozan spondilitin tanı ve takibinde görüntüleme çok önemli bir yere sahiptir. AS'in en tipik bulgusu; sakroiliak eklemden inflamasyon (sakroiliit) ve sindesmotik oluşumlarıdır.

Standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir, ancak erken dönem lezyonları değerlendirebilmek açısından MRG ve Ultrasonografinin (USG) de önemi vardır (50).

2.1.7.1. Konvansiyonel Radyografi

Direkt grafilerde belirgin sakroiliitin görünmesi zaman alabilir. En karakteristik özelliği SİE'lerde erozyon ve ankilozdur. En erken bulgular SİE'in iliak yüzünde ortaya çıkan subkondral erozyon ve sklerozdur, yalancı 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 simetrik (50).

Hastaların hastalık süresi uzadıkça omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler de saptanmaya başlar. Erken dönemde vertebra korpus köşelerinde düzensizlik ve erozyon görülür ve köşelerin parlamasına neden olur (Romanus Belirtisi). Başka bir bulgu olan sindemofit spinal tutulumun karakteristik özelliğidir. Anulus fibrozusun dış kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur ve diğer vertebra korpusuna doğru dikey olarak uzanır. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ‘bambu kamışı’ görünümünü ortaya çıkarır. Omurgada kemik erozyonu ve yeni kemik oluşumuna bağlı ‘kare vertebra’ görüntüsü oluşur (51). Ayrıca disk aralığında daralma, düzensiz dansite artışı, komşu omurlarda destrüktif lezyon bulguları olan Anderson lezyonu olarak adlandırılan steril spondilodiskit ilerleyen zamanla grafide görülebilir (9).

2.1.7.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ankilozan spondilitte hastalık aktivasyon derecesini saptamak ve erken tanı için kullanılabilir. Erken dönem sakroiliiti ve aktif inflamasyonu saptamada oldukça duyarlı bir yöntemdir (52). MRG de T1 ağırlıklı sekanslar kullanılarak yapısal değişiklikler, T2 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar ve short-tau inversion recovery (STIR) kullanılarak kemik iliği ödemi, sinovit, entezit, kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar değerlendirilebilir (9, 53).

Manyetik rezonans görüntülemeye sakroiliit, tek bir kesitte birden fazla lezyonun ya da bir lezyonun en az iki kesitte bulunması olarak tanımlanmıştır (54). Omurganın MRG’de ise kemik iliği ödemi görülebilmektedir (10).

2.1.7.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi ile erozyon gibi özellikle kronik değişiklikler saptanabilir. Ancak kemik yapı dışında bilgi vermemesi, radyasyon kullanımı ve erken dönemde oluşan kemik iliği ödemi saptayamaması kullanımını kısıtlamıştır (55).

2.1.7.4. Ultrasonografi

Ankilozan Spondilitte özellikle periferik eklem tutulumu ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (56).

2.1.7.5. Sintigrafi

Hastalığı değerlendirmede ek bir yöntemdir. Morfolojik değişikliklerin olmadığı zamanda inflamasyonu saptayabilir ancak spesifitesi düşüktür (51).

2.1.8. Tedavi

Ankilozan Spondilitin tedavisindeki temel amaç; ağrı ve tutukluğu gidermek, yapısal hasarı yavaşlatmak ve mümkünse önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. 2011 yılında ASAS/EULAR AS tedavisi için 2010 güncellenmiş öneri yayınlamıştır (57).

Tablo 3. AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri

1. Genel tedavi

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. Hastalık takibi

AS'li hastalarda hastalığın takibi ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örneğin anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır.

3. Farmakolojik olmayan tedavi

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 tedavide yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.

4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite

Psoriasis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının dafarkında olmalıdır.

5. NSAİİ

Koksibleri içeren NSAİİ'ler ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır.

6. Parasetamol ve opioidler, NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.

7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazopyrin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazopyrin düşünülebilir.

9. 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 IBH 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.

10. Cerrahi

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.

11. Hastalık seyrinde değişiklik

Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; inflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemlileri hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir ve bireysel ya da grupla, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkin bulunmuştur (57).

Hastalara 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.

Yaşam tarzı değişikliklerinden de sigaranın bırakılmasının faydalı olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (58).

2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler

2.1.8.2.1. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Non- Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar AS'li hastalarda sıklıkla kullanılan birinci basamak tedavidir. ASAS/EULAR önerilerinde ise koxib içeren NSAİİ'lar ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmiştir (57). Farklı NSAİİ'ların çalışmalarında diğerlerine göre daha üstün bir ilaç gösterilememiştir. Aralıklı ve düzenli NSAİİ tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada düzenli kullanımın 2 yılda radyolojik progresyonu gerilettiği gösterilmiştir (59). NSAİİ seçimi ve kullanım şekli hastada gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler oluşma riskine göre yapılmalı ve sürekli NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır (60).

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

2.1.8.2.2. Kortikosteroidler (KS)

Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immunsupresif etkilerinden dolayı birçok romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılırken AS'de oral ve intravenöz KS'in etkisini gösteren fazla sayıda çalışma yoktur (61). Tek eklemden kronik artrit olan ve entesopatili hastalarda lokal KS enjeksiyonu önerilmektedir. SİE'e KS enjeksiyonunun etkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (9, 62).

2.1.8.2.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Sülfasalazin: Oral olarak alınır ve salisilik asit ve sülfapiridinden oluşmaktadır (53). AS tedavisinde en çok çalışılan DMARD'dır. Yapılan bir derlemede yüksek ESH ve periferik artriti olan erken dönem AS'li hastalarda sülfosalazinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (63). ASAS/EULAR önerilerinde aksiyel tutulumlu AS tedavisinde yeri olmadığı ve periferik tutulumlu AS tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Döküntü, bulantı, ishal ve nadir olarak agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir (64).

Methotreksat: Folik asit analogudur. Yapılan çalışmalarda aksiyel tutulumu etkisinin olmadığı, periferik eklem hastalığında ise etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt olmadığı gösterilmiştir (65).

Leflunomid: AS'in aksiyel bulguları üzerine etkili değildir ancak periferik tutulumda fayda sağlayabilir. Leflunomid ile yapılmış çok fazla çalışma yoktur (66).

Talidomid: Nöropati ve teratojenik etki nedeniyle kullanımı kısıtlı olan ve TNF alfa inhibisyonu yapması nedeniyle AS tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (67).

Bifosfanatlar: Bifosfanatlardan olan pamidronat antiinflamatuvar ve osteoklastlar üzerine inhibitör etkisinden dolayı romatizmal hastalıklarda kullanılmıştır. Pamidronatın osteoporozu önlemenin yanı sıra AS hastalarında klinik ve radyolojik iyileşme sağladığını gösteren çalışma mevcuttur (68).

2.1.8.3. Biyolojik Tedaviler

Ankilozan spondilitli hastalarda TNF alfanın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekskresyonu gösterilmiştir (6). TNF alfa AS'deki inflamasyon ve eklem hasarından sorumlu olan en önemli sitokinlerdendir. Bu sitokinin engellenmesiyle de inflamasyon ve eklem hasarının azaltılabilmesi öngörüsüyle antiTNFalfa tedaviler geliştirilmiştir (66).

Önceki çalışmalar infliximab, etanercept ve adalimumabın iyi güvenlik profiliyle klinik olarak eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (69-71). Şuanda AS'li hastaların tedavisinde infliximab, adalimumab, etanercept ve golimumab kullanılmaktadır.

2010 yılında ASAS önerileri; AS'li hastalarda anti TNF tedavi kullanımı için güncellenmiştir (72).

İnfliximab: Monoklonal kimerik formda bir antikordur. TNF alfaya yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanır. İntravenöz yoldan 3-5 mg/kg dozda 6-8 haftada bir uygulanmaktadır (53). ASSERT çalışma grubu tarafından infliximab ile tedavi edilen hastalarda ağrıda, fonksiyonda, hastalık aktivitesinde ve MR ile belirlenmiş spinal inflamasyonda iyileşme gösterilmiştir (69).

Adalimumab: İnsan monoklonal antikordur. TNF alfaya yüksek affinitede bağlanarak TNF alfanın reseptörleriyle etkileşmesini önler. 14 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (53). 2009 yılında yapılan bir çalışmada spinal füzyon gelişmiş AS'li hastalarda adalimumabın olumlu etkileri bildirilmiştir (73).

Etanercept: TNF alfayı ve lenfotoksin alfayı bağlayan dimerik solubl TNF reseptörüdür (53). Haftada 2 kez 25 mg ya da haftada 1 kez 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Etanerceptin ileri-şiddetli spinal spondiliti olan AS'li hastalarda BASDAI, BASFI, BASMI ve CRP üzerinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir (74).

Golimumab: TNF alfa spesifik insan IgG monoklonal antikordur. Aylık 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada aylık 50 mg golimumab ile ASAS 20, ASAS 40 yanıtlarında, SF36, BASDAI ve BASFI'de anlamlı iyileşme bulunmuştur (75).

Ankilozan Spondilitli hastalarda anti TNF tedaviye yanıt hızlıdır. Tedaviden yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle kesilen hastalarda ikinci bir anti TNF tedavi etkili bir strateji olabilir (76).

Kısa hastalık süresi, genç yaş, daha iyi fonksiyonel durum, yüksek inflamatuvar belirteçler, HLA-B27 pozitifliği ve yüksek spinal MR skorları anti TNF tedaviye yanıtı artıran faktörlerdir (76).

Anti TNF alfa tedavisi yan etkieri de olan bir tedavidir. En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Ayrıca infliximab alan hastalarda infüzyon reaksiyonunda görülebilir. Her iki yan etki de çok az hastada tedavinin kesilmesini gerektirir. Bakteriyel, mantar enfeksiyonları ve latent tuberküloz reaktivasyonu gibi yan etkiler görülebilir (77).

Lupus benzeri sendrom gibi otoimmün sendromlara yol açabilir. Nadir de olsa demyelinizan hastalık bildirilmiştir (78).

Anti TNF alfa tedavinin kontrendike olduğu durumlar ise; hamile ya da emziren kadın hasta, aktif enfeksiyon, lupus, multiple skleroz, malignite ve kronik bacak ülseri, önceki tuberküloz öyküsü, geçmiş bir yıl içinde geçirilmiş septik artrit veya protez enfeksiyonu, devamlı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü gibi yüksek enfeksiyon riski olan durumlardır (78).

Anti TNF tedavinin başarısız olduğu durumlarda abatacept, rituximab, secukinumab ve tocilizumab ile yapılan çalışmalar mevcuttur ve sonuçlara göre daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (76).

2.2. PROHEPSİDİN

Prohepsidin, peptid yapısında demir metabolizmasında ve inflamasyonda aracı olarak görev alan küçük bir hormondur (2, 79). İlk önceleri ismi karaciğerden sentezlenmesi ve antimikrobiyal etkinliği nedeniyle LEAP-1 (liver-expressed antimicrobial peptide) olarak belirlenmiştir. Daha sonra Park ve ark. tarafından hepsidin ismi kullanılmıştır (80, 81).

19q13.1 kromozomunda yer alan hepsidin geni (HAMP) 84 aminoasitlik öncü protein olan pre-prohepsidini kodlar, pre-prohepsidin enzimatik ayrılma sonucu 60 aminoasitlik prohepsidin peptidini oluşturur. Öncü peptidlerinde ayrılması sonucu 25 aminoasitlik matür hepsidin-25 oluşur. Prohepsidin 60 aminoasitlik formuyla kolaylıkla serumda saptanabilir (82). Karaciğerde sentezlenir, plazmada bulunur ve idrarla atılır (83).

Vücutta 2 farklı fonksiyonu vardır.

Antimikrobiyal Etki: İn vitro olarak çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyal ve antifungal etki göstermektedir. Enfeksiyonlar sırasında da idrar konsantrasyonunun 10 kat kadar arttığı gösterilmiştir (2). Hepsidin/ferroportin sistemi patojenlerin demiri kullanmasını engelleyerek vücut savunmasına katkıda bulunur. Ayrıca yapılan bir çalışmada hepsidinin mycobacterium tuberculosis üzerinde yapısal hasar oluşturarak çoğalmasını engellediği gösterilmiş ve demiri azaltarak antimikrobiyal etki göstermesi yanında direkt antimikrobiyal etkiside kanıtlanmıştır (84).

Demir Düzenleyici Etki: Diyetle alınan demir ile hepsidin sentezinin arttığı ve transjenik farelerle yapılan çalışmalarda demirin barsaktan emiliminin, plasentadan taşınmasının ve makrofajlardan salınımının negatif düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (85, 86). Prohepsidin geninin ortadan kaldırıldığı farelerde de demir yüklenmesi gözlenmiştir (87).

2.2.1. Prohepsidin Regülasyonu

Prohepsidin sentezi, plazma demir düzeylerinin ve demir depolarının artışı ile uyarılır ve makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımı azalır. Böylece aşırı demir emilimi ve dokularda demir birikimi önlenmektedir (88). Uzun dönemde hepsidin tarafından indüklenen bu demirin azalması kronik hastalık anemisi ile sonuçlanır (89).

Kan kaybı veya hipoksi gibi durumlarda demir, üretimi artan eritrositlere yönelir ve bu uyarılar hepsidinin demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırır (2).

2.2.2. Prohepsidin ve İnflamasyon

İnflamasyon ve enfeksiyondaprohepsidin sentezinin arttığı ve bundan IL 6nın sorumlu olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

İnflamasyon sırasında IL 6 salınır ve reseptörlerine bağlanır. Bu etkileşim janus kinazların (JAK) aktivasyonuna yol açar, bunlarda sinyal ileten ve transkripsiyon aktivatör proteinlerinin (STAT) fosforilasyonuna neden olur. Fosforile olan STAT, hücre çekirdeğine giderek hedef genin transkripsiyonuna neden olur. IL 6, hepsidin geni olan HAMP transkripsiyonunu STAT 3 ile yapar (90).

IL 6 infüzyonu yapılan kişilerde idrarda hepsidin atılımının 7,5 kat arttığı ve turpentin (terebentin yağı) enjeksiyonu ile inflamasyon oluşturulan normal farelerde serum demirinin azaldığı, IL 6 ve hepsidinden yoksun farelerde bu cevabın olmadığı gösterilmiştir (91, 92).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon ile prohepsidin ekskresyonunun demir düzeylerinde azalma yaparak eritropoezi baskıladığı ve kronik hastalık anemisi

patogenezinde önemli rol oynadığı ortaya koyulmuştur (93). Kronik inflamatuvar hastalıkların anemisindeki hepsidin rolünü gösteren diğer bir destekleyicide adipoz dokularda hepsidin mRNA düzeyinin CRP ve IL 6 ile ilişkili bulunmasıdır (94).

2.3. SİTOKİNLER

2.3.1. Tümör Nekrozis Faktör α

Tümör nekrozis faktör α (TNF α) esas olarak makrofaj ve monositler tarafından yapılır. TNF α hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz ve immun fonksiyon gibi hücrel ve biyolojik süreçleri düzenleyen multifonksiyonel bir sitokindir (95). TNF α ; IL-1, GM-CSF, enfeksiyon etkenleri, trombosit aktive edici faktör ya da interferonların uyarısıyla salınır. İmmun sistemde esas hedefi T lenfositlerdir (96). TNF α ankilozan spondilitteki inflamasyon ve eklem hasarından sorumlu olan en önemli sitokinlerdendir. AS'li hastaların sakroiliak eklem immunohistokimyasal analizinde TNF α düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum AS'de antiTNF α tedavisinin temelini oluşturur (6, 66).

2.3.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 çoğunlukla mononükleer fagositik hücreler tarafından salınır ve Th2 hücreleri tarafından aktive edilir (97). Esas fonksiyonu B hücrelerinin büyümesi ve farklılaşmasını sağlamak, immunglobülinlerin yapımını artırmaktır. IL-6 karaciğerden akut faz reaktanı yapımını uyaran major sitokindir. Bir çalışmada klinik değişkenler ve IL-6 arasında korelasyon bulunmamasına rağmen AS'de IL-6 akut faz reaktanlarından daha hassas bulunmuştur (98). AS'li hastaların sakroiliak eklem biopsilerinde IL-6 seviyesi yüksek olarak bulunmuştur (6). Ayrıca IL-6 AS'de hastalık aktivitesi ile de ilişkili bulunmuştur (99).

2.3.3. İnterlökin-1

İnterlökin-1 başta makrofajlar olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden salgılanan bir sitokindir (35). Bilinen iki moleküler formu vardır; IL-1 α ve IL-1 β . İkisinde aynı reseptör üzerine etki eder ve biyolojik aktiviteleri benzerdir (100). Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğunluğu IL-1 β 'ya aittir (35). İnflamasyon ve eklem destrüksiyonunda merkezi bir pro-inflamatuvar sitokindir. IL-1 polimorfizmi AS ile ilişkilidir ve AS'de periferik dokularda IL-1 seviyesinde artma bildirilmiştir (101, 102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Şubat 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran, 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı konulan, 36'sı SGK uygulama planına göre anti TNF tedavi alması planlanan aktif grup ve 32'si BASDAI skoru <4 olan inaktif grup olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. Aktif gruptaki hastaların 20'sine infliximab, 16'sına adalimumab tedavisi başlandı. Adalimumab grubundaki hastalara 40mg/14 günde 1 kez sc şeklinde, infliximab grubundaki hastalara ise 5mg/kg dan 0., 2.,6. ve 6-8 haftada bir IV infüzyon şeklinde tedavileri uygulandı. Tüm hastalar 3 ay sonra tekrar değerlendirildi.

Çalışma öncesinde hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, onam formu dolduruldu. Çalışma; Helsinki bildirgesine göre yürütüldü, 2012-69 nolu etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (Proje No: TSU-12-3893).

Çalışmaya 18 yaşından büyük, Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar dahil edildi. Malignitesi, AS dışı başka inflamatuvar hastalığı, aktif enfeksiyonu, endokrin hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve anti TNF tedavi alıyor olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, periferik eklem tutulumları ve ekstraartiküler tutulum yönünden sorgulandı.

Çalışmada kullanılan klinik değerlendirme metodları:

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.

2. Sabah Tutukluğu:

Hastalara "geçen hafta sabah uyandığınızdan itibaren tutukluğunuz ne kadar sürdü?" sorusu soruldu ve cevapları dakika olarak kaydedildi.

3. Hastalık Aktivitesi:

Hastaların klinik hastalık aktivitelerini değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanıldı (tablo 4). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır ve bunlar yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğudur. Hastaların geçen 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 üzerindeydi. 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 ≥ 4 ise hastalık aktivasyonu olarak kabul edildi.

Tablo 4. Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi (BASDAI) değ erlendirmesi

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aŗađıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir iŗaret 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 kal alarınız dıŗındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/ŗıŗlıđın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 _____ 10

yok

Çok Şiddetli

4. Dokunmaya veya basıya hassas olan b lgelerinizde 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

4. Fizik Muayene:

Hastaların tragus-duvar mesafesi, occiput-duvar mesafesi, çene-sternum mesafesi, göğüs ekspansiyonu, modifiye lomber schober, el-parmak zemin mesafesi, intermalleolar mesafe ve lateral fleksiyon mesafesi ölçüldü.

5. Kısa Form-36:

Hastaların yaşam kaliteleri kısa form-36 (SF 36) ile değerlendirildi. Bu ölçek fiziksel fonksiyon, mental sağlık, rol kısıtlanmaları (fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı), sosyal fonksiyon, ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması, vitalite (enerji) gibi sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ondört yaş ve üzerindeki bireylerin kendi kendilerine ya da bir araştırmacının yardımı ile cevaplayabilecekleri bireysel değerlendirme ölçeğidir. Kısa form-36 örneği ekte gösterilmektedir.

6. Laboratuvar Değerlendirme:

Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde biyokimya ve seroloji 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, biyokimya parametreleri, ESH, CRP ve anemi parametreleri (ferritin, folik asit, vitamin B 12) çalışıldı. IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α ve prohepsidin için alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 cc'lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80 °C'de Sanyo®-Japan buzdolabında saklandı.

Tam kan sayımı Siemens Advia 2120i cihazıyla, kan biyokimyasal ölçümler Abbott Architect C8000 cihazında spektrofotometrik yöntemle, anemi parametreleri ölçümleri Advia Centaur XP cihazı ile immunoassay sistem ile, ESH Alifax cihazıyla, CRP ölçümü ise Dade Behring®-Germany cihazıyla nefelometrik sistemle çalışıldı.

Prohepsidin, Human Hepcidin Prohormone/Pro-Hepcidin (PRO-HEPC)ELISA Kit (Hangzhou Eastbiopharm Co.,LTD.), IL1 α , Human IL-1 α ELISA Kit (Boster Biological Technology Co.,Inc.), IL1 α , Human IL-1 α ELISA Kit (Boster Biological Technology Co.,Inc.), IL1 β , Human IL-1 β ELISA Kit (Boster Biological Technology Co.,Inc.), IL6,

Human IL-6 ELISA Kit (Boster Biological Technology Co.,Inc.), TNF α , Human TNF α ELISA Kit (Boster Biological Technology Co.,Inc.) kullanılarak çalışıldı.

Merkez laboratuvarı referans değerlerine göre kadınlarda hemoglobin (Hb) değerleri 12g/dl, erkeklerde hemoglobin değerleri 14g/dl altında olanlar anemisi olan hastalar olarak kabul edildi. Anemisi olan hastaların ferritin, folik asit, vitamin B 12 ve demir değerleri yine merkez laboratuvarı referans değerlerine göre değerlendirilerek hastalar kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve diğer anemi şeklinde gruplandırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılımı değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon t testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-kare testinin exact yöntemi ile sayısal değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Farklı çıkması durumunda çoklu karşılaştırma için Dunn testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulan, 36'sı aktivasyon döneminde olup anti TNF tedavi planlanmış aktif grup, 32'si de aktif olmayan ve anti TNF tedavi uygulanmayacak inaktif grup olmak üzere toplam 68 hasta dahil edildi. Aktif ve inaktif grupların temel özellikleri Tablo 5'te sunulmaktadır.

Çalışmaya alınan aktif gruptaki 36 hastanın; 24'ü erkek (%66,7), 12'si kadındı (%33,3). İnaktif gruptaki 32 hastanın ise 20'si erkek (%62,5), 12'si kadındı (%37,5). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Aktif gruptaki 36 hastanın yaş ortalaması $36,72\pm9,31$ yıl, inaktif gruptaki 32 hastanın yaş ortalaması $38,62\pm9,65$ yıl idi. Aktif ve inaktif grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Aktif grubun ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $24,8\pm3,7$ kg/m², inaktif grubun ortalama VKİ $25,2\pm3,0$ kg/m² bulundu. Aktif ve inaktif grubun VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Aktif ve inaktif grubun yaş ve VKİ özellikleri tablo 5'de sunulmaktadır.

Tablo 5. Hastaların Temel Özellikleri

	İnaktif (n:32) X±SS	Aktif (n:36) X±SS	P
YAŞ (yıl)	38,62±9,65	36,72±9,31	0,831
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	25,2±3,0	24,8±3,7	0,638

Aktif ve inaktif grup ilaç alımı açısından değerlendirildiğinde, inaktif gruptaki hastalar yalnızca NSAİİ tedavisi alıyordu. Aktif gruptaki hastaların ise 16'sına adalimumab, 20'sine infliximab tedavisi başlandı.

İnaktif gruptaki hastalar başlangıç ve 3 ay sonra prohepsidin, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , BASDAI, ESH, CRP, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri açısından karşılaştırıldığında IL1 α ve IL1 β 'da azalma, IL6 ve prohepsidinde artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. TNF α , BASDAI, ESH, CRP ve ferritinde azalma ve Hb, demir, demir bağlama kapasitesinde artma tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. İnaktif gruptaki hastaların başlangıç ve 3 ay sonraki prohepsidin, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , BASDAI, ESH, CRP, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6. İnaktif gruptaki başlangıç ve 3 ay sonrakiprohepsidin, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , BASDAI, ESH, CRP, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması

İNAKTİF GRUP (n:32)			
	Başlangıç M (Q1-Q3)	3 Ay Sonra M (Q1-Q3)	P
Prohepsidin	153,1 (139,9-229,6)	199,7 (163,1-280,7)	0,001
IL1α	51,0 (44,5-70,5)	39,2 (36,7-44,7)	<0,001
IL1β	70,1 (64,8-80,4)	64,1 (58,4-69,7)	0,007
IL6	260,6 (230,0-293,7)	367,5 (290,6-494,3)	<0,001
TNFα	371,1 (334,4-440,0)	360,0 (298,9-408,3)	0,181
BASDAI	2,2 (1,0-2,9)	1,8 (0,8-2,5)	0,054
ESH	17,5 (10,0-26,0)	11,5 (7,2-24,5)	0,147
CRP	7,3 (3,4-11,5)	6,4 (3,3-11,4)	0,992
Hemoglobin	14,0 (12,3-15,5)	14,4 (12,6-15,6)	0,055
Demir	65,5 (43,5-91,7)	66,0 (40,5-86,7)	0,673
Demir Bağlama Kapasitesi	244,0 (210,2-319,5)	256,0 (218,0-297,0)	0,443
Ferritin	57,9 (21,7-100,4)	51,1 (15,6-76,1)	0,090

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. persentil

İnaktif grupta başlangıç ve 3 ay sonra prohepsidin ile ESH,CRP, BASDAI, Hb, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve sitokinlerin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İnaktif grupta başlangıçta BASDAI ile Hb, demir, demir bağlama kapasitesi ve fiziksel sağlık özet skalası korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p<0,05$, rho: -0,398; $p<0,05$, rho: -0,446; $p<0,05$, rho: 0,433; $p<0,001$, rho: -0,860). ESH ile CRP, Hb ve demir korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p<0,05$, rho: 0,467; $p<0,05$, rho: -0,443; $p<0,05$, rho: -0,413). IL6'nın ferritin ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu ($p<0,05$, rho: -0,403). Fiziksel sağlık özet skalası ile BASDAI, Hb, demir, demir bağlama kapasitesi aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,001$, rho: -0,860; $p<0,05$, rho: 0,484; $p<0,05$, rho: 0,389; $p<0,05$, rho:-0,423). Mental sağlık ile de CRP, demir ve demir bağlama kapasitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p<0,05$, rho: -0,423; $p<0,05$, rho:0,356; $p<0,05$, rho: -0,406).

3 ay sonra inaktif grupta başlangıçtaki korelasyonların IL6 ile ferritin arasındaki ilişki hariç devam ettiği görüldü ve ferritin ile IL1 β arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$, rho: 0,433).

Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonra prohepsidin ile ESH, BASDAI, CRP, Hb, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve sitokinlerin ilişkisine bakıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

IL1 β ile BASDAI arasında negatif yönde bir korelasyon bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$, rho: -0,337).

Aktif grupta başlangıçta ESH ve CRP ilişkisine bakıldığında pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$, rho:0,494). Aktif grupta başlangıçta ESH ile Hb ve demir ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında negatif yönde ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırasıyla $p<0,001$, rho: -0,739; $p<0,001$, rho: -0,625).

3 ay sonra tekrar aktif grupta ESH ile CRP ilişkisi ve ESH ile Hb ve demir ilişkisine bakıldığında mevcut korelasyonların devam ettiği görüldü (sırasıyla $p<0,001$, rho: 0,591; $p<0,05$, rho: -0,536, $p<0,05$, rho: -0,512).

Aktif grupta 3 ay sonra TNF α ile BASDAI arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$, rho: -0,407). IL1 β ile ESH, CRP, demir,

ferritin korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p<0,05$, ρ : -0,345; $p<0,05$, ρ : -0,375; $p<0,05$, ρ : 0,346; $p<0,05$, ρ : -0,350).

Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonraki prohepsidin, BASDAI, CRP, ESH, Hb, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α 'nın karşılaştırılmasında BASDAI, ESH, CRP, ferritin, IL1 β ' da azalma olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bunun aksine prohepsidin, demir, Hb'de artma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TNF α , IL6, IL1 α ve demir bağlama kapasitesinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonraki BASDAI, ESH, CRP, prohepsidin, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6 ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonraki BASDAI, ESH, CRP, prohepsidin, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6 ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması

	Aktif Grup (n:36)		
	Başlangıç M (Q1-Q3)	3 Ay Sonra M (Q1-Q3)	P
Prohepsidin	175,1 (153,7-202,9)	208,9 (180,3-258,5)	<0,001
IL1α	45,5 (41,0-53,1)	43,1 (40,0-54,1)	0,549
IL1β	74,3 (67,2-84,5)	64,1 (60,7-69,3)	0,001
IL6	286,2 (262,5-317,1)	251,9 (200,3-340,9)	0,278
TNFα	363,3 (340,0-462,7)	391,1 (318,8-485,0)	0,606
BASDAI	6,4 (5,4-7,1)	2,5 (1,8-3,4)	<0,001
ESH	33,5 (22,2-62,0)	14,0 (5,0-23,5)	<0,001
CRP	19,3 (12,0-32,8)	3,3 (3,3-13,1)	<0,001
Hemoglobin	12,7 (11,6-13,5)	13,4 (12,4-15,0)	<0,001
Demir	33,0 (20,5-47,0)	62,0 (45,0-85,7)	0,004
Demir Bağlama Kapasitesi	287,5 (249,2-351,2)	298,5 (248,5-340,2)	0,509
Ferritin	29,8 (15,0-75,2)	16,4 (9,9-34,7)	0,003

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. persentil

Aktif grupta başlangıç ve 3 ay sonra mental ve fiziksel sağlık özet skalaları karşılaştırıldığında her 2 değerinde de artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$).

Başlangıçta inaktif grup ile aktif grubun prohepsidin, ESH, CRP, BASDAI, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , Hb, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında prohepsidin ve IL1 β aktif grupta göreceli olarak yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak fark yoktu. BASDAI, ESH, CRP ve IL6'nın aktif grupta arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Hb ve demir değerlerinin ise aktif grupta düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. TNF α , IL1 α , demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 8).

Tablo 8. Başlangıçta aktif grup ile inaktif grubun prohepsidin, ESH, CRP, BASDAI, IL1 α , IL1 β , IL6, TNF α , hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	İnaktif (n:32) M (Q1-Q3)	Aktif (n:36) M (Q1-Q3)	P
Prohepsidin	153,1 (139,9-229,6)	175,1 (153,7-202,9)	0,152
ESH	17,5 (10,0-26,0)	33,5 (22,2-62,0)	<0,001
CRP	7,3 (3,4-11,5)	19,3 (12,0-32,8)	<0,001
BASDAI	2,2 (1,0-2,9)	6,4 (5,4-7,1)	<0,001
IL1α	51,0 (44,5-70,5)	45,5 (41,1-53,1)	0,061
IL1β	70,1 (64,8-80,4)	74,3 (67,2-84,5)	0,199
IL6	260,6 (230,0-293,7)	286,2 (262,5-317,1)	0,031
TNFα	371,1 (334,4-440,0)	363,3 (340,0-462,7)	0,912
Hemoglobin	14,0 (12,3-15,5)	12,7 (11,6-13,5)	0,004
Demir	65,5 (43,5-91,7)	33,0 (20,5-47,0)	<0,001
Demir Bağlama Kapasitesi	244,0 (210,2-319,5)	287,5 (249,2-351,2)	0,053
Ferritin	57,9 (21,7-100,4)	29,8 (15,0-75,2)	0,149

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. Persentil

SF36 özet skalaları, aktif grup ile inaktif grupta başlangıçta ve 3 ay sonra mukayese edildiğinde skorlar aktif grupta inaktif gruba göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tablo 9’da aktif grup ile inaktif grupun başlangıç ve 3 ay sonraki fiziksel sağlık özet skalaları (PCS) ve mental sağlık özet skalaları (MCS) arasındaki ilişki sunulmaktadır.

Tablo 9. Aktif grup ile inaktif grup başlangıç ve 3 ay sonra fiziksel ve mental sağlık özet skalaları arasındaki ilişki

		İnaktif (n:32) M (Q1-Q3)	Aktif (n:36) M (Q1-Q3)	P
BAŞLANGIÇ	PCS	47,6 (39,7-52,6)	28,9 (26,2-32,4)	<0,001
	MCS	47,9 (45,8-51,4)	35,5 (30,8-43,0)	<0,001
3 AY SONRA	PCS	49,9 (42,5-54,0)	44,5 (33,7-50,8)	0,011
	MCS	49,1 (46,9-53,0)	43,4 (34,5-47,3)	<0,001

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. Persentil

Çalışmaya alınan 36’sı aktif ve 32’si inaktif olan toplam 68 hastanın başlangıçta 32 (%47,1)’sinin anemisi varken, 36 (%52,9)’sının anemisi yoktu.

Anemisi olan ve anemisi olmayan hasta gruplarının prohepsidin, BASDAI, ESH, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6, ve TNF α değerleri Tablo 10’da sunulmaktadır.

Tablo 10. Anemisi olan ve anemisi olmayan hasta gruplarının prohepsidin, BASDAI, ESH, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL1 α , IL1 β , IL6, ve TNF α değerlerinin karşılaştırılması.

	Anemisi Olan Grup (n:32) M (Q1-Q3)	Anemisi Olmayan Grup (n:36) M (Q1-Q3)	p
Prohepsidin	170,8 (151,1-217,9)	167,2 (139,9-197,7)	0,457
BASDAI	5,4 (3,0-6,6)	2,9 (1,2-6,2)	0,017
ESH	39,0 (24,0-70,7)	17,0 (10,0-27,5)	<0,001
CRP	17,9 (11,7-34,7)	8,0 (3,5-14,3)	<0,001
IL1α	47,1 (43,0-61,2)	48,1 (43,7-65,1)	0,580
IL1β	76,8 (67,8-87,8)	69,4 (63,5-75,0)	0,031
IL6	278,1 (241,2-317,1)	270,0 (235,6-296,9)	0,396
TNFα	370,0 (334,4-440,0)	367,8 (338,3-468,3)	0,782

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. Persentil

Prohepsidin düzeyleri anemisi olan hastalarda olmayanlara göre göreceli olarak daha yüksekti ancak yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnflamasyon göstergelerinden olan BASDAI, ESH ve CRP değerleri anemisi olan grupta anemisi olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Sitokinlerden ise IL1 β anemisi olan grupta istatistiksel olarak yüksekti ancak TNF α , IL1 α ve IL6 değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu.

Çalışmaya alınan anemisi olan toplam 32 hastanın 16'sında demir eksikliği anemisi, 9'unda kronik hastalık anemisi ve 7'sinde de diğer bir anemi saptandı.

Anemisi olan grupta anemi tipleri arasında prohepsidin, hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve sitokin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo11. Anemisi olan grupta, anemi tiplerinin karşılaştırılması.

	Anemisi Olan Grup (n:32)		
	DEA (n:16) M (Q1-Q3)	KHA (n:9) M (Q1-Q3)	Diğer Anemi (n:7) M (Q1-Q3)
Prohepsidin	173,0 (147,7-218,7)	183,1 (150,0-525,3)	153,9 (153,1-171,5)
Hemoglobin	11,4 (10,5-12,1)	12,2 (10,5-13,3)	13,5 (13,0-13,6)
Demir	30,5 (19,7-36,2)	32,0 (15,0-45,5)	66,0 (42,0-86,0)
Demir bağlama kapasitesi	324,5 (287,0-364,0)	232,0 (213,5-292,0)	249,0 (196,0-269,0)
Ferritin	16,2 (10,9-28,0)	90,5 (83,1-254,2)	38,8 (28,2-68,3)
IL1 α	49,4 (43,5-67,4)	48,6 (43,1-61,5)	44,5 (40,3-45,5)
IL1 β	77,1 (72,3-84,5)	68,3 (62,7-82,4)	98,6 (66,2-114,8)
IL6	295,0 (253,7-316,0)	271,2 (227,5-321,9)	253,7 (238,7-322,5)
TNF α	370,0 (336,6-435,0)	413,3 (342,2-488,9)	351,1 (300,0-391,1)

M, medyan (50. persentil); Q1, 25. Persentil; Q3, 75. Persentil; DEA, demir eksikliği anemisi; KHA, kronik hastalık anemisi

Prohepsidin değerleri kronik hastalık anemisi bulunan hastalarda demir eksikliği anemisi bulunan hastalara göre göreceli olarak daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sitokin seviyeleride bu 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Hemoglobin düzeyleri, demir eksikliği anemisi olan hastalarda diğer anemisi olan hastalara göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Demir düzeyleri ise demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olan hastalarda diğer anemisi olan hastalara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Demir bağlama kapasitesi, demir eksikliği anemisi olan hastalarda kronik hastalık anemisi olan ve diğer anemisi bulunan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Ferritin düzeyleri ise kronik hastalık anemisi bulunan hastalarda demir eksikliği anemisi bulunan hastalara göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, HLA-B27 geni ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (7). AS'li hastalarda aksiyel tutulum dışında, periferel eklem tutulumu ve entezit, üveit, gastrointestinal sistem inflamasyonu gibi extraspinal bulgularda olabilir ve bunlar AS'nin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde zorluk yaratır.

Aktif hastalığı bulunan AS'li hastaların % 50-70'inde yüksek ESH ve CRP değerleri vardır, bu nedenle bu akut faz reaktanlarının seviyelerinin ölçümü hastalık aktivitesinin belirlenmesinde sınırlı değere sahiptir (103).

Yıldırım ve ark. (104) 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 saptanmış.

Bizim çalışmamızda inaktif grupta ESH ile CRP arasında pozitif korelasyon, aktif grupta da yine aynı şekilde hem başlangıç hem de tedavi sonrasında ESH ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ancak BASDAI ile ESH ve CRP arasında korelasyon saptanmamıştır bu da ESH ve CRP yüksekliğinin her zaman yüksek hastalık aktivitesini yansıtmadığını desteklemektedir. AS'nin hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, akut faz reaktanları ile klinik değişkenler ve görüntüleme arasında kapsamlı bir ilişki olmaması nedeniyle oldukça zordur.

Ankilozan spondilit patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Anti TNF α tedaviler hakkındaki çalışmalarda sitokinler daha iyi anlaşılmıştır ancak hala AS'de serum sitokin seviyeleri hakkında çelişkili sonuçlar vardır. TNF α patogeneizde önemli

bir sitokindir. Lokal TNF α üretimi inflame sakroiliak eklem immünohistokimyasal incelemelerde gösterilmiştir (6, 66).

Bal ve ark.'nın (97) 70 AS hastasıyla yaptığı çalışmada TNF α seviyelerini AS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar. TNF α seviyelerini ESH ile korele bulmuşlar ancak TNF α ile CRP ve BASDAI arasında korelasyon tespit edememişler.

Chao ve ark. (105) aktif hastalığı olan hastaların TNF α değerini, inaktif hastalığı olan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlar ve BASDAI ile TNF α seviyeleri arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir.

Vazquez-Del-Mercado ve ark. (106) yaptıkları çalışmada AS'li hastalar ile kontrol grubu arasında TNF α seviyeleri açısından anlamlı farkın olmadığını bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise aktif ve inaktif grup arasında TNF α seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmadı. TNF α 'nın aktivite göstergeleri ile herhangi bir farklılık göstermemesi sitokin ölçümlerinin zorluğundan, ELİSA ölçümlerindeki farklılıklardan ve kısa yarı ömürlerinden kaynaklanabilir.

Gratacos ve ark. (5) IL1 β seviyeleri ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Benzer şekilde Toussirot ve ark. (107) ile Sonel ve ark.'nın (108) yaptıkları çalışmada SpA ve kontrol grubu arasında IL1 β açısından anlamlı fark tespit edememişlerdir. Ayrıca Sonel ve ark. SpA grubunu aktif ve inaktif olmak üzere alt gruplara ayırdıklarında da IL1 β açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış. Diğer çalışmaların aksine Vazquez ve ark. (106) AS'li hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek IL1 β seviyeleri bulmuşlar ancak IL1 β ile BASDAI ve BASMI arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda aktif grupta IL1 β seviyeleri inaktif gruba göre göreceli olarak daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farkın nedeni hasta sayısının az olması olabilir.

Ankilozan spondilit immünoopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünölen diğör sitokin ise IL6'dır.

Bal ve ark. (97) AS'li hastalarda IL6 ile ESH ve CRP arasında korelasyon bulmuşlardır. Gratacos ve ark. (5) bu çalışmayı destekler nitelikte IL6 seviyelerini AS'li hastalarda, inflamatuvar olmayan bel ağrısı olan hastalardan yüksek bulmuşlar ve IL6 ile ESH, CRP arasında korelasyon bulmuşlardır.

Claudepierre ve ark. (109)SpA'lı hastalarda IL6 seviyelerine bakmışlar ve IL6 ile ESH arasında korelasyon bulmuşlardır.

Tütöncü ve ark. (98) ise AS'li hastaların büyük bir bölümünde IL6 seviyelerini yüksek bulurken, IL6 ile ESH ve CRP arasında bir ilişki saptayamamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise IL6 seviyeleri aktif grupta inaktif gruba göre daha yüksekti bu da IL6'nın AS'li hastalarda hastalık aktivite parametresi olduğunu desteklemektedir ancak her 2 grupta da IL6 ile ESH ve CRP arasında korelasyon bulunamadı.

Ankilozan spondilitli hastalarda TNF α gen polimorfizmi ve inflame sakroiliak eklem biopsilerinde lokal TNF α üretiminin gösterilmesi ile tedavide TNF α inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır.

Bir Alman grup 12., 54., 102., 156. Hafta ve 5. yılda infliximab ile yaptıkları kohortta ilaca karşı iyi klinik cevabın devam ettiğini göstermişlerdir (110-114). Ayrıca Stone ve ark. (115) benzer şekilde AS'li hastalarda infliximab tedavisi sonrası klinik yanıtla sitokinlerin ilişkilerini değerlendirdikleri çalışmada hastaların bazal CRP ve TNF α seviyelerinin ölçümünün ilaca cevapta önemli olduğunu ve ilaca cevap verenlerde vermeyenlere göre daha yüksek CRP seviyeleri bulurken, CRP ile TNF α , IL1, IL10 arasında korelasyon bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda aktif grupta anti TNF tedavi sonrasında IL1 β 'da istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ve IL1 β ile ESH ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Visvanathan ve ark. (116) AS'li hastalarda infliximab tedavi sonrasında IL6, CRP, VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), BASDAI ve MRG'da spinal

inflamasyonu değerlendirdikleri çalışmada IL6, CRP ve VEGF değerlerinde azalma ve BASDAI ile korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Haibel ve ark.'nın (117) AS'li hastalarda adalimumabın spinal semptomları üzerine yapılan çalışmada BASDAI, BASFI, BASMI ve CRP düzeylerinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir.

Pedersen ve ark. (118) TNF α inhibitörleri ile tedavi edilen aksiyel SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde CRP ve IL6'nın önemli değere sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamız ise, anti TNF tedavi sonrasında BASDAI, ESH ve CRP değerlerinde diğer çalışmaları destekler nitelikte anlamlı iyileşme saptandı.

Zou ve ark. (119) infliximab tedavi grubunda 6 haftada T hücrelerinden TNF α ve IFN γ sekresyonun down regüle olduğunu ve 12 haftaya kadar da bu şekilde devam ettiğini göstermişlerdir.

Bizim alışmamızda ise, tedavi sonrası hastaların TNF α ile BASDAI seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ancak anti TNF tedavi sonrası öncesiyle karşılaştırıldığında TNF α seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. Bu farkın nedeni ise hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olması olabilir.

Prohepsidin, peptid yapısında demir metabolizmasında ve inflamasyonda aracı olarak görev alan küçük bir hormondur (2). Vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve inflamasyonla prohepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL6'nın bu artıştan sorumlu olan uyarıcı olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (91, 92).

Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan prohepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır (88).

Proinflamatuvar stimulus kronik hastalık anemisini direkt olarak eritropoez inhibisyonu yaparak ve inhibisyonun indüklediği prohepsidin seviyelerindeki artışa bağlı indirekt olarak hem sentezi için kullanılan demiri azaltarak katkıda bulunur.

Tersine demir eksikliği anemisinde, mutlak demir eksikliği vardır. Prohepsidin supresedir bu da barsaklardan demir emilimini indükler (120).

Plazma veya idrarda hepsidin düzeylerinin ölçümünün, inflamasyon anemisi ile demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısına katkı sağlamasına rağmen, bunun henüz yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmadığı bildirilmiştir (121).

Romatizmal hastalıklarda, prohepsidin araştırıldığı az sayıda çalışma olmakla birlikte AS'de yapılmış çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Yapılan bir çalışmada aktif dönemdeki RA'lı hastalarda, inaktif dönemdeki hastalara göre hepsidin düzeylerinin yüksek olduğunu ve hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca kronik hastalık anemisi bulunan RA'lı hastalarda hepsidin düzeyi demir eksikliği anemisi bulunan RA'lı hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş (4).

Swellam ve ark.'da (122) bu çalışmayla benzer sonuçlar bulmuş ve hepsidin RA'da hastalık aktivitesini yansıttığını öne sürmüşlerdir. RA'da serum hepsidin düzeyleri ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada serum hepsidin düzeyleri RA'da undiferansiye artırtan daha yüksek bulunmuş ve hepsidin, DAS28 değeri ile pozitif korele imiş. Diğer çalışmaların aksine, anemik ve anemik olmayan grup arasında hepsidin seviyeleri farklı değilmiş ve hepsidin ile hemoglobin arasında korelasyon saptanmamış (123).

Van Santen ve ark. (120) kronik hastalık anemisi bulunan RA'lı hastalarda hepsidini anemik olmayan hastalardan farklı bulmamışlar ve kronik hastalık aktivitesi olan RA'lı hastalarda hepsidin düzeyinin akut inflamasyondaki kadar yükselmediğini ileri sürmüşlerdir.

Koca ve ark. ise (124) prohepsidin seviyelerini RA grubunda, SLE ve kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca prohepsidin seviyeleri diğer çalışmaların aksine KHA bulunan RA'lı hastalarda, DEA bulunan RA'lı hastalara göre daha düşük saptanmış. Bu sonucu ise prohepsidin sentezini baskılayan TNF α 'nın KHA bulunan RA'lı hastalarda daha yüksek bulunmasına bağlamışlar.

Yine Koca ve ark. (125) tarafından Behçet hastalığı, RA ve sağlıklı kontrol grubunda serum prohepsidin seviyelerinin araştırıldığı çalışmada, prohepsidin seviyeleri RA grubunda Behçet hastalığı ve sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve prohepsidin ile akut faz reaktanları, sitokinler ve demir parametreleri arasında korelasyon bulunmadığı için de prohepsidin klinik ve çalışma amaçlı kullanışlı bir biyomarkır olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, aktif grup ile inaktif grupta başlangıç ve 3 ay sonra prohepsidin ile ESH, CRP ve BASDAI arasında korelasyon bulunmadı. Aktif grup ile inaktif grup arasındaki ilişkiye bakıldığında ise IL6 aktif grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Prohepsidin seviyeleri ise aktif grupta yüksekti ancak istatistiksel olarak fark yoktu. Bu inflamasyona yanıt olarak IL6 tarafından indüklenen prohepsidin seviyesinin aktif grupta yüksek olmasını açıklar fakat anlamlı olmaması aktif grupta daha fazla anemik hasta bulunması, bunlardan da DEA bulunan hasta sayısının çok olması nedeniyle prohepsidin seviyesinde hafif azalma yapmasına bağlı olabilir. Bu sonuçlar demir eksikliği anemisine bağlı prohepsidin düzeyinde azalmaya rağmen, inflamasyonun prohepsidin düzeylerini yükseltici etkisinin daha baskın olduğunu göstermektedir. Yani aktif gruptaki hastalarda demir eksikliği anemisi olmasaydı prohepsidin seviyelerinin daha yüksek bulunması olasıdır.

Çalışmamızda ayrıca aktif grupta hemoglobin ve demir düzeyleri inaktif gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ancak prohepsidin ile aralarındaki korelasyon saptanmadı. Daha önceki iki çalışmayı destekler nitelikte anemisi olan ve anemisi olmayan grupta prohepsidin seviyeleri farklı değildi. ESH, CRP ve BASDAI anemisi olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

Diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda, demir düzeyleri KHA ve DEA olan hastalarda diğer anemisi olan hastalara göre daha düşük bulundu. Demir bağlama kapasitesi DEA olan hastalarda daha yüksekti ve ferritin KHA bulunan hastalarda diğerlerine göre daha yüksek bulundu. Prohepsidin düzeyleri ise KHA bulunan hastalarda, DEA bulunan hastalara göre daha yüksek ancak anlamlı değildi. Bu sonuç ise hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Literatüre bakıldığında AS'nin laboratuvar incelemesinde normokrom normositer anemiden bahsedilmektedir ancak tam bir prevalans söylenmemiştir. AS'li hastalarda anemi; proinflamatuvar sitokinlerin eritropoezi inhibe etmesi ya da NSAİİ kullanımına bağlı gastrointestinal kanama nedeniyle olmaktadır.

Niccoli ve ark. (126) tarafından AS'li hastalarda yaptığı çalışmada %15 hastada kronik hastalık anemisi bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise AS'li hastaların %13,2'sinde kronik hastalık anemisi saptandı.

Anti TNF tedavi sonrası hemoglobin değerlerindeki iyileşmeyi gösteren birçok çalışmada DMARD tedavisine kıyasla anti TNF tedavisinin hastaların hemoglobin değerlerindeki iyileşmede daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (127, 128).

Bizim çalışmamızda ise anti TNF tedavi sonrası ESH, CRP, BASDAI, hemoglobin ve demir seviyelerinde anlamlı düzelme gözlemlendi. Hemoglobin ve demir düzeylerinde yükselme anti TNF tedavi sonrası sitokinlerin baskılanmasıyla eritropoez üzerine olan inhibisyonun azalması, hastaların daha az NSAİİ'lara ihtiyaç duymaları sonucu gastrointestinal mikro kanamanın azalması ve belkide var olansubklinik intestinal inflamasyonda iyileşme ile açıklanabilir.

Aktif grupta anti TNF tedavi sonrası hem DEA hem de KHA'da azalma olmasına rağmen, tedavi sonrası prohepsidin değerlerinde anlamlı artma olması belkide anti TNF tedavinin farklı bir mekanizma üzerinden prohepcidin düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda aktif grup ile inaktif grupta ne başlangıçta ne de 3 ay sonra prohepsidin ile hastalık aktivite göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar AS'de prohepsidinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun olmadığını göstermektedir. Bu nedenle daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda ve uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankilozan Spondilitli hastalarda anti TNF tedavi öncesi ve sonrası prohepsidin ve sitokin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergeleri karşılaştırıldı. Sonuçlar aşağıda sunulmaktadır.

1. İnaktif grupta ne başlangıçta ne de 3 ay sonra prohepsidin ile ESH, CRP, BASDAI, Hb, demir, ferritin ve sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
2. İnaktif grupta başlangıçta BASDAI ile Hb, demir ve demir bağlama kapasitesi arasında, ESH ile CRP, Hb ve demir arasında ve IL6 ile ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. 3 ay sonra mevcut korelasyonlar IL6 ile ferritin arasındaki ilişki hariç devam etti.
3. Aktif grupta ne başlangıçta ne de 3 ay sonra prohepsidin ile ESH, CRP, BASDAI, Hb, demir, ferritin ve sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
4. Aktif grupta başlangıçta ESH ile CRP arasında pozitif ilişki, ESH ile Hb ve demir arasında negatif ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3 ay sonra aynı ilişki devam etti.
5. Aktif grupta BASDAI başlangıçta IL1 β ile, 3 ay sonra ise TNF α ile korele bulundu.
6. Aktif grupta 3 ay sonra IL1 β ile ESH, CRP, demir ve ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

7. Aktif grupta anti TNF tedaviden sonra BASDAI, ESH, CRP, ferritin ve IL1 β 'da azalma, prohepsidin, demir ve Hb'de artma oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

8. Aktif grup ile inaktif grubun başlangıçtaki değerleri karşılaştırıldığında BASDAI, ESH, CRP ve IL6'nın aktif grupta arttığı, Hb ve demir değerlerinin aktif grupta düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Prohepsidin, TNF α ve IL1 değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

9. SF-36 özet skalalarının başlangıçta ve 3 ay sonra aktif grupta inaktif gruba göre daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

10. Başlangıçta anemisi olan grupta BASDAI, ESH, CRP, IL1 β değerleri anemisi olmayan gruba göre da yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Prohepsidin, TNF α , IL1 α ve IL6 değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

11. Başlangıçta anemisi olan grup kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve diğer anemi olarak subgruba ayrıldığında ise prohepsidin ve sitokin değerleri bu 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

12. Hemoglobin değerleri demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda, demir değerleri demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi bulunan hastalarda daha düşük bulundu. Demir bağlama kapasitesi demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda, ferritin ise kronik hastalık anemisi bulunan hastalarda daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Sonuç olarak; Ankilozan Spondilitli hastalarda prohepsidin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun olmadığı görülmektedir. Bu nedenle daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda ve uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Karagöz A. Spondiloartritlerin Ortak Özellikleri, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Ataman Ş., Yalçın P. (ed.) "Romatoloji"den Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2012,s.541-554
2. Ganz T. Hecpidin a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:171-82.
3. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hecpidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003;101:2461-3.
4. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, et al. Circulating hecpidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. Intern Med 2009;48:421-6.
5. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol 1994;33:927-31.
6. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. Cytokine 2006;33:294-8.
7. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002;61
8. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). Rheumatology (Oxford) 2002;41:942-3.
9. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M (ed.) " Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon"dan (2. baskı) Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2011. s. 2241-2261
10. Weisman M H, Reveille J D,van der Heijde D. Ankilozan spondilit veSpondiloartropatiler. Özgöçmen S. (ed.) İstanbul Veri Medikal; 2008
11. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. Lancet 1973;1:904-7.
12. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984;27:241-9.

13. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
14. 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.
15. 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.
16. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-72.
17. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:742-56.
18. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011;341:284-6.
19. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
20. 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.
21. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-8.
22. 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.
23. Rudwaleit M, Hohler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:250-4.
24. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995;38:1547-54.

25. Chou CT. Factors affecting the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:211-2.
26. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571-91.
27. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol* 2000;27:2295-301.
28. 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.
29. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine* 2001;68:557-63.
30. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
31. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
32. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
33. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
34. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;316:234-8.
35. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji El Kitabı. Güven Kitabevi, İzmir 2003.
36. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.
37. Özdolap Ş, Sarıkaya S, Akdağ B. Ankilozan Spondilite hastalık aktivitesi ve süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Romatizma* 2004;1:37-42.

38. Özdal P Ç. Üveit özel sayısı. Türkiye Klinikleri J Ophtalmol-Special Topics 2008;1:27-37.
39. Han C, Robinson DW Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006;33:2167-72.
40. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2006;2.
41. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Curr Opin Pulm Med 2006;12:342-5.
42. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2007;34:371-3.
43. Gratacos J, Collado A, Sanmarti R, Poch E, Torras A, Munoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1993;20:1613-5.
44. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 1997;26:19-23.
45. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 1995;14:224-6.
46. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:451-71.
47. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63
48. 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.

49. Kırnap M., Güler M. Ankilozan spondilitte serum immünoglobulinleri. Türkiye Klinikleri J Med Res 1992;10:272-5.
50. Ostergaard M, Lambert RG. Imaging in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012;4:301-11.
51. Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskenli RH. Ankilozan Spondilitte Radyografik Görüntüleme. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:39-49.
52. Vinson EN, Major NM. MR imaging of ankylosing spondylitis. Semin Musculoskelet Radiol 2003;7:103-13.
53. Van der Linden S, van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. Arasıl T. (ed.) Ankara Güneş Kitabevi; 2006.
54. 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.
55. 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.
56. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. Arthritis Rheum 2003;48:523-33.
57. 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.
58. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:423-32.
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. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-52.
61. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61
62. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
63. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004800.
64. 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.
65. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004524.
66. Birlik AM, Akkoç N. Ankilozan Spondilit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3 (Ankilozan Spondilitin Medikal Tedavisi):56-64.
67. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249-54.
68. Toussiroit E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340-5.
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, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
70. Davis JC Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
71. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.

72. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2012;15:445-54.
77. Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004;19:320-34.
78. 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.
79. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007;78:1-10.
80. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-50.
81. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
82. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004;53:735-43.
83. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:690-9.

84. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwilling BS, Lafuse WP. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol* 2007;82:934-45.
85. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood* 2005;106:2196-9.
86. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776-81.
87. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-5.
88. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007;20:665-74.
89. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
90. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108:3204-9.
91. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:29-35, 507.
92. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
93. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864-6.
94. Kim HR, Kim KW, Yoon SY, Kim SH, Lee SH. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2010;25:348-52.

95. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008;582:117-31.
96. Özmen N, Cebeci BS, Kardeşoğlu E. Kalp Yetersizliğinde İnflamatuvar Göstergeler-Derleme. *Anadolu Kardiyoloji Derg* 2006;6:51-4.
97. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
98. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:425-6.
99. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R127.
100. Barkley DE, Feldmann M, Maini RN. Cells with dendritic morphology and bright interleukin-1 alpha staining circulate in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1990;80:25-31.
101. McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1359-64.
102. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
103. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:789-95.
104. 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.
105. Chou CT, Huo AP, Chang HN, Tsai CY, Chen WS, Wang HP. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives. *Arch Med Res* 2007;38:190-5.

106. Vazquez-Del Mercado M, Garcia-Gonzalez A, Munoz-Valle JF, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:522-6.
107. Toussiroit E, Lafforgue P, Boucraut J, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int* 1994;13:175-80.
108. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002;69:463-7.
109. Claudepierre P, Rymer JC, Authier FJ, et al. A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997;36:400-1.
110. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
111. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33.
112. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-34.
113. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:670-6.
114. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.

115. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, Inman RD. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:84-7.
116. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008;67:511-7.
117. 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.
118. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garnero P, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNFalpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1375-81.
119. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48:780-90.
120. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2011;63:3672-80.
121. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003;122:996-1000.
122. Swellam M, Gabal KM, Youssef SS. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *IUBMB Life* 2013;65:883-8.
123. Sellam J, Kotti S, Fellahi S, et al. Serum hepcidin level is not an independent surrogate biomarker of disease activity or of radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:312-4.
124. Koca SS, Isik A, Ustundag B, Metin K, Aksoy K. Serum pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Inflammation* 2008;31:146-53.

125. Koca Süleyman Serdar AO, Üstündağ Bilal. Serum Prohepcidin Level in Behçet's Disease. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2008;601-5.
126. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNFalpha drugs and therapy-induced changes. Int J Rheum Dis 2012;15:56-61.
127. Bes C, Yazici A, Soy M. Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2013;33:1415-8.
128. Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. Arthritis Rheum 2009;61:1032-6.

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 karşılaştırdığımızda 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.

Sağlığımız 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	☐	☐	☐
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	☐	☐	☐
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	☐	☐	☐
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
f)Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	☐	☐	☐
g)İki kilometreden çok yürüme	☐	☐	☐
h)Bir kilometre yürüme	☐	☐	☐
i)100 metre yürüme	☐	☐	☐
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	☐	☐	☐

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?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐	☐
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	☐	☐

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?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	☐	☐

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 doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐	☐	☐	☐	☐
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
d)Sağlığım mükemmel	☐	☐	☐	☐	☐

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?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e)Çok enerjik oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Yorum:

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

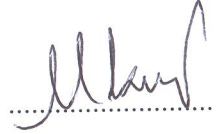
Dr. Nimet ATAKUL'a ait "Ankilozan Spondilitli Hastalarda Anti TNF Tedavi Öncesi ve Sonrası Prohepsidin ve Sitokin Düzeyleri İle Hastalık Aktivite Göstergelerinin Karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

06./03/2014

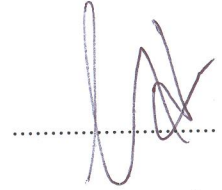
Başkan

Prof. Dr. Mehmet KIRNAP



Üye

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR



Üye

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ

