



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK AJAN KULLANMASI PLANLANAN ANKİLOZAN
SPONDİLİT HASTALARININ KAS PERFORMANSININ İZOKİNETİK
DİNAMOMETRE İLE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİNİN 3. AYINDA
DEĞERLENDİRİLMESİ, SONUÇLARIN HASTALIK AKTİVİTE DÜZEYİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa DEMİRKAPI

Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN

HATAY – 2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK AJAN KULLANMASI PLANLANAN ANKİLOZAN
SPONDİLİT HASTALARININ KAS PERFORMANSININ İZOKİNETİK
DİNAMOMETRE İLE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİNİN 3. AYINDA
DEĞERLENDİRİLMESİ, SONUÇLARIN HASTALIK AKTİVİTE DÜZEYİ
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa DEMİRKAPI

Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Tez Adı: BİYOLOJİK AJAN KULLANMASI PLANLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ KAS PERFORMANSININ İZOKİNETİK DİNAMOMETRE İLE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI 3. AYDA DEĞERLENDİRİLMESİ, SONUÇLARIN HASTALIK AKTİVİTE DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Musa DEMİRKAPI

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hayal GÜLER
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. M. Turgut YILDIZGÖREN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Hayal GÜLER
2. Prof. Dr. Rengin GÜZEL
3. Yrd. Doç. Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN
4. Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU
5. Prof. Dr. Melek SEZGİN

I. İÇİNDEKİLER

I.İÇİNDEKİLER	I
II.TABLO LİSTESİ	III
III.ŞEKİL LİSTESİ	IV
IV.KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	V
V.RESİMLER.....	VII
VI.TEŞEKKÜR.....	VIII
VII.ÖZET.....	IX
VIII.ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.3. Klinik Belirtiler	4
2.1.3.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu.....	4
2.1.3.1.1. Bel Ağrısı ve Tutukluğu.....	4
2.1.3.1.2. Entezis	4
2.1.3.1.3. Kalça ve omuz tutulumu	5
2.1.3.1.4. Osteoporoz	5
2.1.3.1.5. Atlantoaksiyal Subluksasyon	6
2.1.3.1.6. Kas tutulumu.....	6
2.1.3.2. İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar.....	6
2.1.3.2.1. Genel Belirtiler.....	7
2.1.3.2.2. Göz Tutulumu	7
2.1.3.2.3. Kardiyak ve Pulmoner Tutulum.....	7
2.1.3.2.4. Renal Tutulum.....	8
2.1.3.2.5. Nörolojik Tutulum	8
2.1.3.2.6. Gastrointestinal tutulum.....	8
2.1.4. Fizik Muayene Bulguları.....	8

2.1.4.1. Spinal Mobilite Ölçümleri	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.6. Radyolojik Görüntüleme	11
2.1.7. Tanı ve Sınıflama Kriterleri	12
2.1.8. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme Ve İzlem	14
2.1.9. Tedavi	14
2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedaviler	18
2.1.9.1.1. Fizyoterapi-egzersiz ve eğitim	18
2.1.9.2. Farmakolojik tedaviler	18
2.1.9.2.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	18
2.1.9.2.2. Lokal ve sistemik Kortikosteroidler	18
2.1.9.2.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	19
2.1.9.2.4. Anti-Tümör Nekroz Faktör Alfa (anti-TNF α) Ajanlar	19
2.2. İzokinetik Test	20
2.2.1. İzokinetik Test Parametreleri	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7.KAYNAKLAR	44
8.ÖZGEÇMİŞ	52
9.EKLER	53
EK-1	53
EK-2	55
EK-3	56
EK-4	57
EK-5	58
EK-6	59
EK-7	60

II. TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Grupların demografik ve klinik özellikleri.....	29
Tablo-2: Grupların laboratuvar özellikleri	30
Tablo-3: AS hasta grubu ve kontrol grubunun tedavi öncesi izokinetik test sonuçlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo-4: AS hasta grubunun klinik antropometrik ölçümlerinin ve laboratuvar sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo-5: AS hasta grubunun anti-TNF α tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki izokinetik test ölçümlerinin karşılaştırılması	33
Tablo-6: Kullanılan anti-TNF α ajanlara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki izokinetik test sonuçlarının karşılaştırılması.....	35

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ASAS Sınıflama Kriterleri (2009).....	13
Şekil 2: ASAS/EULAR Ankilozan Tedavi Önerileri	15
Şekil 3: AS Tedavisinde ASAS/EULAR 2010 Güncellenmiş Önerileri	16



IV. KISALTMALAR LİSTESİ

AS	: Ankilozan Spondilit
AAÜ	: Akut Anterior Üveit
AAS	: Atlantoaksiyal Subluksasyon
ASAS	: The Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatin Kinaz
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar
DXA	: Dual-energy X-ray Absorbsiyometri
EPZ	: El-parmak zemin
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FI	: Fatigue index
H	: Hamstring
HLA	: Human leukocyte antigen
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğunda
KS	: Kortikosteroid
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamtuar İlaçlar
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalıkları
Ig A	: İmmünglobulin A
PT	: Pik Tork

PT/BW	: Pik Tork/Vucut Ağırlığı
SF-36	: Short Form 36
SD	: Standart Deviasyon
SİE	: Sakroiliak Eklem
Sn	: Saniye
SpA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sulfasalazin
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
TKP	: Total Kalça Protezi
TME	: Temporomandibuler Eklem
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TW	: Total Work
USG	: Ultrasonografi
Q	: Kuadriceps

V. RESİMLER

Resim-1: Humac Norm izokinetik dinamometrik test cihazı.....27

Resim-2: İzokinetik test sonrası elde edilen sonuçların gösterilmesi28



VI. TEŞEKKÜR

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanı olan Prof. Dr. Hayal GÜLER'e, Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU'na, Doç. Dr. Nilgöl ÜSTÜN'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini gördüğüm, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Mustafa Turgut YILDIZGÖREN'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına, sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Musa DEMİRKAPI

Hatay-2016

VII. ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) hastalarında, anti-TNF α tedavisinin diz çevresi kas performansı üzerine etkisini saptamak ve hastalık aktivitesiyle birlikte sonuçları değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya AS tanısı almış, anti-TNF α tedavisi başlanan 30 hasta ile yaş, cinsiyet, BKİ benzer 30 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların göğüs ekspansiyonu, lomber schober, EPZ mesafesi, VAS_{global}, BASDAI, BASMI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, CRP, ESH, AST, ALT, CK, 25(OH)D, PTH ve TSH düzeylerine bakıldı. Katılımcıların tedavi öncesi ve tedaviye başladıktan sonra 3. aydaki hamstring ve kuadriceps kaslarının performansı izokinetik dinamometre ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ yönünden benzerdi ($p>0.05$). Tedavi öncesi AS hasta grubunda fleksör ve ekstansör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açışal hızdaki pik torku (PT) ve 180°/sn açışal hızdaki total iş (TW) değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı ($p<0.05$). Hastaların göğüs ekspansiyonu, lomber schober, EPZ mesafesi, VAS_{global}, BASDAI, BASMI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESH, CRP ve ESH değerleri tedavinin 3. ay sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzeldi ($p<0.05$). Hastaların anti-TNF α tedavi sonrası 3. ayda diz ekstansör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açışal hızdaki PT değerlerinde [sırasıyla 108.9 \pm 38.1'den 121.7 \pm 42.8'ye ($p=0.014$) ve 57.7 \pm 22.5'den 63.3 \pm 25.3'ye ($p=0.021$)], fleksör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açışal hızdaki PT değerlerinde [sırasıyla 56.2 \pm 21.7'den 69.2 \pm 25.7'ye ($p=0.000$) ve 35.0 \pm 13.4'den 45.8 \pm 17.5'ye ($p=0.000$)], 180°/sn açışal hızdaki H/Q PT oranında [63.6 \pm 15.8'den 74.6 \pm 17.3'ye ($p=0.003$)], fleksör FI değeri [17.4 \pm 20.2'den 25.6 \pm 19.1'ye ($p=0.013$)], fleksör kasların total iş değerinde [415.8 \pm 178.9'den 559.9 \pm 217.5'ye ($p=0.000$)], H/Q total iş oranında [70.3 \pm 25.0'den 83.1 \pm 25.3'ye ($p=0.041$)] tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$).

Sonuçlar: Bu çalışmada, AS hastalarında diz çevresi kas performansını sağlıklı kontrollere kıyasla düşük bulduk ve anti-TNF α tedavisi ile 3 aylık sürede kas gücü ve enduransının arttığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Anti-TNF α , İzokinetik Test

VIII. ABSTRACT

Objective: To evaluate the performance of knee muscles before the anti-TNF α treatment and after the 3rd month of the treatment by isokinetic dynamometer and to determine the relation between findings and the disease activity in patients with Ankylosing spondylitis (AS).

Method: Thirty AS patients starting on anti-TNF α therapy who came to outpatient clinic with and the 30 healthy individuals with similar age-BMI and gender were enrolled. Chest expansion and lumbar mobility using Schober measurement values, hand finger floor distance, VAS_{global}, BASDAI, BASMI, ASDAS-crp, ASDAS-esr, the levels of ESR, CRP, AST, ALT, CK, 25(OH)D, PTH and TSH were determined. The muscle performance of the participants were evaluated before the treatment and after 3rd month of the treatment by isokinetic dynamometer.

Results: There was no statistically significant difference in age, gender, height, weight and body mass index between the groups ($p>0.05$). It was determined statistical significant difference between 60°/sec and 180°/sec peak torque (PT) in angular velocity of flexor and extensor muscles ($p<0.05$). It was also determined a significant difference in respect to total work of patients with 180°/sec PT in angular velocity of flexor and extensor muscles ($p<0.05$). It was determined a significant difference between the clinical measurements (Chest expansion and lumbar mobility using Schober measurement values, hand finger floor distance, VAS-global, BASDAI, BASMI, ASDAScrp, ASDAS esr, the ESR and CRP levels) before and after the treatment ($p<0.05$). It was observed a statistical significant difference between the findings of 60°/sec and 180°/sec PT in angular velocity of flexor and extensor muscles ($p<0.05$). The isokinetic test results were better in the 3rd month after the treatment than before. 60°/sec and 180°/sec PT in angular velocity of the extensor muscles [respectively, 108.9 \pm 38.1 to 121.7 \pm 42.8 and 57.7 \pm 22.5 to 63.3 \pm 25.3] and 60°/sec and 180°/sec PT in angular velocity of the flexor muscles [respectively, 56.2 \pm 21.7 to 69.2 \pm 25.7 and 35.0 \pm 13.4 to 45.8 \pm 17.5] were determined significant improvement at the end of 3rd month. H/Q ratio in the 180°/sec angular velocity [63.6 \pm 15.8 to 74.6 \pm 17.3], the value of the flexor FI [17.4 \pm 20.2 to

25.6±19.1], flexor muscle of the total business value [415.8±559.9 to 178.9±217.5], H/Q total work rate [70.3±25.0 to 83.1±25.3] were significantly increased ($p < 0.05$).

Conclusions: The muscle performance in AS patients had decreased to compared with the healthy subjects. We found that statistically significant increase in strength and endurance of muscle after 3rd months treatment with anti-TNF α in AS patients.

Keywords: Ankylosing Spondylitis, Anti-TNF α , Isokinetic Test



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca aksiyel eklemleri etkiler ve bu bölgelerde değişikliklere yol açar. Çoğu hastada periferik eklemler de tutulur. Hastalık kronikleştikçe spinal omurga mobilitesinde kısıtlılık ve eklem instabilitesi gelişir. Hastaların postural kontrolü zorlaşır ve hastalar günlük aktivitelerinde diz kaslarını daha çok kullanmaya başlar. Postüral değişiklikler periferik eklemlerde yüklenmelere yol açarak deformiteler oluşturur. Periferik eklem tutulumu da ayrıca postürü negatif etkiler ve hastanın disabilitesini artırır [1-2].

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postüral bozukluklar ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize edilir, torakal omurganın da katılımı ile anterofleksiyon postürü gelişir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur. Bu postür değişiklikleri çoğu zaman hastalık başlangıcından 10 yıl sonra ortaya çıkar. AS'de sıklıkla görülen aşıl tendon entezopatisi diz kaslarını etkileyebilir. Sistemik inflamasyonun da ayrıca kaslar üzerine olumsuz etkileri vardır. Sonuç olarak, bozulmuş spinal omurga postürü ve uzun süreli hastalığı olan AS hastalarında diz çevresi kaslar etkilenebilmektedir [3-4].

Proinflamatuvar sitokinlerden olan tümör nekrosis faktör alfanın (TNF α), AS ve romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. AS hastalarındaki kas kaybının patogenezinde TNF α sorumlu tutulmuştur. TNF α 'nın kas kaybına neden olan patofizyolojik mekanizma tam olarak net olmamasına rağmen, kas protein yıkımını uyararak ve

miyojenik farklılaşmayı inhibe ederek kas kaybına neden olduğu düşünülmektedir [5].

AS tedavisinde nonfarmakolojik ve farmakolojik uygulamalar temel yöntemlerdir [6]. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve sülfasalazin (SSZ) gibi farmakolojik ajanlar geleneksel olarak kullanılan ilaçlardır. Son zamanlarda popüler olan anti-TNF α ajanlar, ağrıyı azaltmada, spinal inflamasyonu baskılamada ve yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir dönüm noktası olmuştur [7].

İzokinetik kasılma, tüm eklem hareket açıklığında sabit açısal bir hız ve maksimum gerilimin oluşturulduğu kasılma şeklidir. Hastalar açısından oldukça güvenilir olan izokinetik test, kas-iskelet sistemi performansının niceliksel ölçümüne olanak sağlar. Kas kuvveti, yorgunluk ve total iş parametreleri izokinetik test ile ölçülebilir. Elde edilen objektif parametrelerle hastanın kas performansı açısından izlenmesi mümkün olur. Dinamometrenin uyguladığı direnç daima kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir ve hasta kas kasılması sırasında karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz [7].

Bu araştırmada, anti-TNF α başlanan, postural bozukluğu ve periferik eklem tutulumu olmayan AS hastalarında, diz çevresi kasların performansının izokinetik dinamometre ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonunda değerlendirmeyi ve hastalık aktivitesiyle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Başlıca aksiyel iskeleti tutan ve periferik tutulumun da görülebildiği AS, genellikle hayatın üçüncü dekatında başlayan, hastaların yaklaşık %80'inde 30 yaşından önce ilk belirtileri ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS, erkeklerde 2-3 kat daha sıktır. Toplumda human lökosit antijen-B27 (HLA-B27) prevalansı ile AS prevalansı arasında net bir ilişki vardır. AS hastalarının %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir [1,2]. İnterlökin-23R (IL-23R) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP-1) genlerini taşıyanlarda AS riski %30-40 artmıştır. Henüz tam aydınlatılmamış olsa da HLA-B60, IL-1A, sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) gibi genler ile AS arasındaki ilişki araştırılmaktadır. AS prevalansı %0.1-1.4 arasında olup etnik faktörlere göre değişmektedir ve ülkemizdeki prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir [8,9].

HLA-B27'nin AS gelişimine katkısı birkaç şekilde olmaktadır. İlk hipotez, artritogenik peptit hipotezidir ve bu hipotez hastalığın HLA-B27'nin tek bir peptite veya bir antijenik peptit setine bağlanma yeteneği sonucu olduğunu ileri sürer. İkinci hipotez, HLA-B27'nin homodimer formasyonu oluşturmasıdır. Hücre dışı alfa 1 ajanı sistin 67 (CYS67) rezidüsüne bağımlı, HLA-B27 ağır zincirleri sentez esnasında endoplazmik retikulumda (ER) hatalı katlanır, binding immünglobülin protein (BiP) tarafından ER içinde tutulur ve proinflamatuvar katlanmamış protein yanıtının yükselmesini sağlar. Bir başka hipotez ise, bir otoantijen olarak HLA-B27'nin CD4 pozitif T lenfositlerine HLA-klass II (DR, DQ ve DP) heterodimerler tarafından sunulur [8,9].

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

AS'nin iyi bilinen genetik bileşenleri vardır. HLA-B27 alt tipleri ile güçlü ilişkisi olması, duyarlı bireylerde çevresel etmenlere karşı oluşan genetik olarak belirlenmiş immün yanıt sonucu olduğu görüşünü destekler. AS'de inflamatuvar yanıt sinovyal zarlarda, entezis bölgelerinde ve eklem ile intervertebral disklere komşu kemik dokusunda gelişir. Ayrıca gastrointestinal sistemde ve gözler başta olmak üzere eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir. Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır [10-11].

2.1.3. Klinik Belirtiler

2.1.3.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

2.1.3.1.1. Bel Ağrısı ve Tutukluğu

AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk belirti bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Yavaş seyirli başlayarak giderek artması, en az üç ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle ve hareketle azalması karakteristik özellikleridir. Enflamatuvar bel ağrısının özellikleri; 45 yaşından önce başlaması, sinsi başlangıç göstermesi, en az 3 aydır devam etmesi, sabahları ve uzun süre istirahatten sonra bel ağrısının ve tutukluğunun artması, egzersiz ile düzelebilmesi, sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla sürmesi, sabaha karşı bel ağrısı ile uyanması, yer değiştiren gluteal bölge ağrısı olmasıdır [12,13].

2.1.3.1.2. Entezis

Ligamentlerin ve tendonların sonlanım yerlerinde veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Entezit ve sinovit; AS'de görülen aksiyel ve periferik artrit ile birlikte görülür. Entezitler ayrıca

diskovertebral ve kostovertebral eklem yerlerinde de oluşur. Bel ağrısı, sabah tutukluğu ve spinal eklemlerin kısıtlılığında esas olarak entezit sorumludur. Entezitin en çok etkilediği bölgeler, kalkaneusta plantar fasyanın ve aşil tendonunun bağlantı yerleridir. Hastalar sabahları yürümeyle azalan topuk ağrısından yakınır [14].

2.1.3.1.3. Kalça ve omuz tutulumu

Omuz ve kalça eklem tutulumu hastaların %35'inde görülür ve hastaların %15'inde ilk bulgu olarak gözlenmektedir. AS hastalarındaki kalça tutulumu, ciddi sakatlık ve özürülük nedenidir. Kalça tutulumu genellikle bilateraldir ve ilk 10 yılda olmazsa daha sonra gelişmesi genellikle nadirdir. Birçok hastada kalçalarda fleksiyon kontraktürü görülmektedir [15,16].

Lomber omurganın düzleşmesi ve torakal kifozun gelişmesiyle zamanla normal postür kaybolmaktadır. Göğüs ön duvarı düzleşmekte, karın belirginleşmektedir. Bir diğer postür değişikliği ise boyun omurlarının fleksiyon pozisyonudur. AS'li hastalar kifotik postürün zamanla oluşmasıyla birlikte vücut ağırlığını dengeleyebilmek için zamanla kalça ve dizlerde fleksiyon pozisyonunu almaktadırlar [15-18]. Kalıcı postüral değişikliklerin sonucu olarak hastanın yürüyüş paterninde değişmektedir. Adım aralıkları azalır ve gövde rotasyonlarının yapılamaması sebebiyle kalıp halinde gerçekleştirilen bir yürüyüş paterni ortaya çıkmaktadır. Kalça eklemi tutulumu olan hastalar daha iyi yürüyebilmek için hafif diz fleksiyonu paterni geliştirirler. Özellikle dizlerin etkilendiği ağırlıklı olarak alt ekstremitenin tutulduğu %25 hastada periferik eklem tutulumu görülebilir [18,19].

2.1.3.1.4. Osteoporoz

AS hastalarının yaklaşık yarısında osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir. AS'de osteoporoz etyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır ancak tedavi etkenleri ve azalmış mobilite buna neden olabilir. Omurga sertliği ve osteoporoz (OP) nedeniyle AS hastalarında önemsiz düşmeler bile önemli sonuçlar doğurabilir. AS'de vertebra kırıkları prevalansı %4 ile %18 arasında tespit edilmiştir [20].

2.1.3.1.5. Atlantoaksiyal Subluksasyon

AS hastalarının %7-21'inde, omurilik bası bulguları olan veya olmayan spontan atlantoaksiyal subluksasyon (AAS) görülür. AAS multifaktöriyel olabilir ve nedenleri odontoid çevresinde ilerleyici pannus veya kalsifikasyon sekelinin transvers ligamenti hasarlaması, bölgede inflamatuvar lezyonlar (servikal omurga osteoartriti atlantodental sinovit, dens ve çevresindeki ligamentlerin erozyonları) ve fiziksel stres (torakal omurganın kifozu ve servikal 1-2 (C1-2) vertebra seviyelerinde başın ağırlığı) olarak sıralanabilir [21].

2.1.3.1.6. Kas Tutulumu

AS hastaları, fiziksel aktivitede azalma ve kronik inflamasyon göz önüne alındığında hızlanmış bir kas kaybı riski altındadırlar. AS gibi kronik hastalıklarda kas kitlesinin kaybı (sarkopeni) ileri yaşta görülmektedir. Bu komplikasyon kas gücünde, dayanıklılıkta ve fiziksel aktivitede azalmaya yol açarak fonksiyonel bağımsızlık ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılığa yol açar. AS hastalarının kas kütlesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmasının yanında, kas kütlesinde herhangi bir değişiklik olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur [4].

AS başlıca omurgayı etkiler ancak inflamasyon ve sekonder değişiklikler ağrı, tutukluluk ve yorgunluğa yol açarak fiziksel fonksiyonları bozar. Bu nedenlere bağlı olarak AS hastalarında kas gücü azalmaktadır. Proinflamatuvar sitokin olan $TNF\alpha$, AS gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar. $TNF\alpha$, AS hastalarında hızlanmış kas kaybının patogenezinde önemli etkenlerden biri olarak gösterilmiştir. Altta yatan patofizyolojik mekanizma henüz tam olarak belli olmamasına rağmen $TNF\alpha$ 'nin, kas protein yıkımını uyararak ve miyojenik farklılaşmayı inhibe ederek kas kaybına neden olduğu bilinmektedir [5].

2.1.3.2. İskelet Sistemi Dışı Tutulumlar:

2.1.3.2.1. Genel Belirtiler

Kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler görülebilir [22].

2.1.3.2.2. Göz Tutulumu

Akut anterior üveit (AAU); AS'nin en yaygın ekstraartiküler tutulumudur. Hastaların %25-40'ında gözlenir. HLA-B27 pozitif hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Periferik eklem tutulumu olan hastalarda üveit gelişme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Ağrılı, kırmızı, sulanan, fotofobik, bulanık görme en önemli bulgularıdır. Tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir. Genellikle üveit atakları birkaç haftada sekelsiz iyileşebilmekle birlikte tedavi yetersiz veya geç yapılmış ise anterior veya posterior sineşi, glokom, katarakt gibi sekeller ortaya çıkabilir [22].

2.1.3.2.3. Kardiyak ve Pulmoner Tutulum

Kardiyak tutulum %3 civarında bildirilmiştir. En sık bulguları; valvüler disfonksiyon, çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventriküler disfonksiyonları içerir. Genellikle HLA-B27 pozitifliği ile birlikte dir. Pulmoner tutulum prevalansı %1.3 olarak raporlanmıştır. Pulmoner tutulum asemptomatiktir, restriktif tipte bir kısıtlılığa neden olur, alveolar difüzyon kapasitesi ve obstrüktif bir etkilenme yoktur. Daha çok apikal fibrozis şeklinde tutulum olur, asperjillus kolonizasyonu gelişebilir [23].

2.1.3.2.4. Renal Tutulum

AS'de renal tutulum prevalansı %1.2 kadardır. En yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur. Ayrıca artmış immünglobülin A (IgA) düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı nefropati görülebilir [23].

2.1.3.2.5. Nörolojik Tutulum

AS'nin nörolojik tutulumu yaklaşık olarak %0.9'dur. Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligament ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadriplejiye yol açabilir [23].

2.1.3.2.6. Gastrointestinal tutulum

Barsak bulguları genellikle asemptomatiktir. Makroskopik ve mikroskopik subklinik intestinal inflamasyon, ileokolonoskopi ile AS'li hastaların %60'a yakınında gözlenmiştir [24].

2.1.4. Fizik Muayene Bulguları

AS'nin temel muayene bulgusu spinal mobilitede azalmadır. Lomber bölge hareketlerinde ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanmalar görülebilir. Kalça ve dizlerde ciddi kısıtlanma ve morbiditeye neden olabilecek fleksiyon kontraktürleri görülebilir [25].

Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken noktalar:

- 1) Sakroiliak eklem muayenesi
- 2) Spinal mobilite ölçümleri (BASMI)
- 3) Entezis noktaları

- 4) Periferik eklem muayenesi
- 5) Postür

2.1.4.1. Spinal Mobilite Ölçümleri:

Lomber Schober Ölçümü: Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için kullanılan bir testtir. Ölçüm yapılırken, hasta dik pozisyonda durmalıdır. İliak krestleri birleştiren bir hat çizilir. Çizginin 10 cm üstünden işaretleme yapılır. Hasta maksimum öne eğilir ve artış kaydedilir. İki ölçümden en iyi olan değer kaydedilir. Normal spinal mobiliteli insanlarda 5 cm ve üzerinde artış saptanmalıdır [25].

Lateral Spinal Fleksiyon: Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır. Dizler fleksiyonda değildir. Orta parmak hizası işaretlenir. Hasta lomber lateral fleksiyon yapar ve orta parmak hizası tekrar işaretlenir. İki ölçüm arasındaki fark hesaplanır. Her iki yan için de elde edilen sonuçlar toplanarak ikiye bölünerek ortalama değer elde edilir [25].

Tragus-Duvar Mesafesi Ölçümü: Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde başka bir yöntemdir. Tragus-duvar mesafesinin artması torakal kifozda artış ile birlikte servikal ve lomber lordozda azalma ile ilişkilidir. Hastanın topuğu ve kalçası duvara yaslanır ve başın duvara yaslanması istenir. Tragus duvara olan mesafe ölçülür. İki ölçümden en iyisi raporlanır [25].

Göğüs Ekspansiyonu: Hasta elleri baş arkasında birleştirilir. Dördüncü interkostal mesafeden ölçüm yapılır. Maksimum inspirasyon ile ekspirasyon arasındaki mesafe (cm) kaydedilir. Ekspansiyon genellikle 5 cm ve üzerindedir ve 2,5 cm'den az olması anormaldir [25].

Servikal rotasyon: Hasta sandalyede dik pozisyonda oturtulur. Gonyometride hedef burun çizgisi olacak şekilde ayarlanır. Baş maksimum sağ tarafa, sonrada sol tarafa rotasyona getirilir. Her iki değer ortalama kaydedilir [25].

El Parmak-zemin (EPZ): Dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan EPZ mesafesinin ölçümü ile de spinal mobilite (öne fleksiyon) değerlendirilebilmektedir. EPZ mesafesi kadınlarda 0, erkeklerde ise 10 cm'e kadar normal kabul edilmektedir [25].

İntermalleolar mesafe: Hastadan yere uzanması istenir, dizlerini bükmeden ve başparmaklar yukarı doğru olacak şekilde bacaklarını olabildiğince açması söylenir. Buna alternatif olarak hasta ayaktayken bacaklarını olabildiğince açarak da ölçüm yapılabilir. Medial malleollar arası mesafe kaydedilir [25].

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

AS tanısı için başlıca iki laboratuvar belirteci vardır: HLA-B27 ve CRP (C reaktif protein). Erken spondiloartropati (SpA) tanısı için HLA-B27 önemli bir faktördür. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için iyi bir göstergedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP düzeyleri hastaların %50-70'inde pozitifdir. HLA-B27 antijeni hastaların %90 veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse, HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir [25]. AS'de yükselmiş ALP (alkalen fosfataz), Ig A düzeyleri ve normokromik mikrositer anemi görülebilir. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) pozitiflikleri sağlıklı populasyondan farklı değildir. Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir [23,26].

2.1.6. Radyolojik Görüntüleme

Direkt Grafi (DG): SpA'ların değerlendirilmesi ve tanısında sakroiliak eklem (SİE) ve omurganın direkt grafi ile görüntülenmesine 1930'lu yıllardan itibaren başvurulmaktadır.

Direkt grafi inflamasyonun varlığından çok sadece kronik kemik değişiklikleri gösterebilir. Bu yüzden SpA'lar için erken tanıda uygun bir yöntem değildir. Sindezmozitler gibi omurga için kronik değişiklikler AS için sınıflandırmada veya tanı kriterlerinde yer almamaktadır. Çünkü hastalık genellikle SİE'den başlamaktadır. Erozyonlar veya erken destrüktif değişiklikler direkt grafide görülebilir, yeni kemik oluşumlarının olduğu ankiloz ve sindezmozitlerin grafi ile değerlendirilmesi ise manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre daha üstündür. Assesment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), SİE yanında kalça ekleminin de değerlendirilmesi için radyografi ile tüm pelvisin görüntülenmesini önermektedir. Ayrıca servikal ve lomber omurga da görüntülenmelidir. Torakal grafi ise akciğer dokusu nedeni ile değerlendirmesi güç olacağından rutin olarak yapılmaz [27].

AS'de omurgada gözlenen ilk değişiklikler, vertebra cisimlerinin köşelerinde gelişen erozyonlardır. Bunun sonucunda vertebra köşelerinin anterior kısımlarında konkav yapıda azalma ve vertebrada parlak köşelere sahip kareleşme görülür. Genel olarak bulgular alt lomber omurgadan başlar ve servikale doğru ilerleme gösterir. Parlak köşe Romanus lezyonu olarak adlandırılır.

Diskin anulus fibrozusunun dış tabakasında (Sharpey lifleri) ve longitudinal ligamanların derin tabakalarında kemikleşmeyle sindezmozitler oluşur. Sindezmozitler omurgada yukarı doğru simetrik şekilde ilerleyerek bambu kamışı görünümü oluştururlar. Omurga ankiloze ve immobilize hale geldikten sonra, özellikle apofizyal ankilozun da bulunduğu disklerde kalsifikasyon ortaya çıkabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): SpA'lı hastaların erken tanısında sakroiliak ve omurga MRG'lerinin büyük katkısı vardır. Aktif inflamatuvar lezyonlar en iyi yağ baskılı T2 veya STIR (short tau inversion recovery) sekanslarında değerlendirilir. MRG kemik iliği ödemi (osteit) gibi minör sıvı koleksiyonlarını da değerlendirir. Alternatif olarak gadolinyum, yağ saturasyonlu T1 ağırlıklı kesitlerde osteitide olduğu gibi perfüzyon artışını değerlendirir. Yağlı dejenerasyon ve erozyonlar gibi kronik değişiklikler ise T1 ağırlıklı sekanslar

kullanılarak değerlendirilir. SİE'nin aktif inflamasyonu, aksiyel SpA'nın erken tanısı için önemli bir parametredir ve pozitif lezyon olarak tanımlanabilir. Ankiloz omurgada diskovertebral bileşkede eroziv değişiklikler (Anderson lezyonları) gelişebilir.

Ultrasonografi (USG): Aşil tendiniti gibi entezitlerin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Sakroileitin değerlendirilmesinde USG'nin etkinliği, çoğunlukla USG'yi kullanan operatörle ilişkilidir. Tedaviye yanıtın ve sakroileitin erken tanısını değerlendirilmesinde özellikle renkli doppler ultrasonografi yardımcı olabilir [28-30].

2.1.7. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

AS için tanı kriterleri, ilk olarak 1961/1966 yıllarında kullanılmaya başlanan Roma kriterleri ve 1966 yılında geliştirilen New York kriterleridir. Daha sonra 1984 yılında Modifiye New York kriterleri olarak güncellenmiş, takiben 1990/1991 yıllarında geliştirilen Amor kriterleri ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri kullanılmaya başlanmıştır. Erken SpA'da erken tanıyı vurgulayan ASAS sınıflama kriterleri ise 2009 yılında geliştirilmiştir [27]. Andiferansiye spondiloartropatileri (u-SpA) kapsamak amacıyla tüm SpA'yı içine alan kriterler geliştirilmiştir. ESSG spondiloartrit kriterlerinin uzman görüşüne duyarlılığı ve özgünlüğü %87 olup, erken olgularda duyarlılığı %68'e inmekte, özgünlüğü de %93'e çıkmaktadır. Son zamanlarda erken tanı için önemli bir araç olan MRG tekniklerinin de dahil edildiği, aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri geliştirildi. ASAS kriterlerine göre; 45 yaşından önce başlangıç gösteren ve üç aydan uzun süreli bel ağrısı olan hastalarda sakroileitin görüntülenmesiyle beraber SpA klinik özelliklerinden en az bir adet olması gerekir veya HLA-B27 pozitifliği ile beraber SpA klinik özelliklerinden en az iki adet olması gerekmektedir (Şekil-1).

Şekil-1. 2009 ASAS Sınıflama Kriterleri

- 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve < 45 yaş başlangıç
- Görüntülemelerde sakroileit* ve ≥ 1 SpA özellikleri veya HLA-B27 ve ≥ 2 SpA diğer özellikleri

SpA Özellikleri

- İnflamatuar bel ağrısı

- Artrit

- Entezit (topuk)

- Üveit

- Daktilit

- Psoriasis

- Crohn hastalığı/Kolit

- NSAİİ'lere iyi yanıt

- Aile öyküsü

- HLA-B27

- Yüksek CRP

Görüntülemelerde sakroileit*

-MRG'de akut (aktif) inflamasyon

-Radyografide Modifiye New York Kriterleri'ne

göre sakroileit

2.1.8. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme Ve İzlem

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde visüel analog skala (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde klinikte en sık başvuru olan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye schober testi, el-zemin uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir. BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir [31].

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır [32]. Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir.

2.1.9. Tedavi

ASAS ve EULAR (Avrupa Romatoloji Birliği) 2006 yılında AS'nin tedavisi için bilimsel kanıt ve uzman görüşlerine dayanan 10 anahtar öneri yayınlamıştır. 2011'de, 2010 önerileri güncellenmiştir. ASAS/EULAR ankilozan spondilit tedavi önerileri Şekil-2'de gösterilmiştir. AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri ise Şekil-3'de gösterilmiştir [33].

Şekil-2. ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



Şekil- 3. AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri

1. Genel tedavi
AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferel, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliğe, 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 tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir.
4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite
Psoriasis, üveit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır.
5. NSAİİ
Coxibleri 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 kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır.
6. Parasetamol ve opioidler gibi NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike

<p>olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.</p>
<p>7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid (KS) enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımını kanıtlanmamıştır.</p>
<p>8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede sülfasalazin (SSZ) ve metotreksat (MTX) dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda sulfasalazin düşünülebilir.</p>
<p>9. Anti-TNFα tedavi</p>
<p>ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNFα tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel tutulumda değişik anti-TNFα ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat IBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci anti-TNFα'ya geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'de anti-TNFα'lardan farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur.</p>
<p>10. Cerrahi</p>
<p>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.</p>
<p>11. Hastalık seyrinde değişiklik</p>
<p>Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; enflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünölmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.</p>

2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

2.1.9.1.1. Fizyoterapi-egzersiz ve eğitim

AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupla yapılan su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir [33].

2.1.9.2. Farmakolojik tedaviler

2.1.9.2.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler hem aksiyel hem de periferik tutulumu olan AS'li hastalarda yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedavidir. NSAİİ'ye hızlı cevap (48 saat içinde) SpA sınıflama kriterlerinin içerisinde yer alır. İndometazin AS tedavisi için en sık kullanılan ilaçtır fakat diğer NSAİİ'ler ile indometazinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılabilir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif celekoksib ile selektif olmayan ketoprofenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada etkileri benzer bulunurken, plaseboya göre üstün bulundular [34]. ASAS önerilerine göre ise tutukluluğu ve ağrısı olan hastalarda coksibler ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedirler [33].

2.1.9.2.2. Lokal ve sistemik Kortikosteroidler

Lokal KS enjeksiyonu AS'ın periferik eklem tutulumunda ve özellikle de entezit tedavisinde önerilmiştir. Plasebo kontrolü çalışmalarda ve bazı açık çalışmalarda sakroiliak ekleme BT, USG ve MRG eşliğinde yapılan KS enjeksiyonlarının etkin olduğu gösterilmiştir. Bu uygulama sonrası hastalarda semptomatik düzelme ve spinal inflamasyonundaki azalmanın 6 ay hatta bazı hastalarda daha uzun sürdüğü belirtilmiştir [35-36].

AS'li hastalarda oral prednizolon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, yüksek doz (50 mg/gün, 2 hafta

süre ile) prednizolon tedavisinin hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kapasite ile ilgili tüm parametrelerde (BASDAI, ASDAS, BASFI, ağrı, sabah tutukluğu, BASMI ve CRP) plasebodan üstün olduğu belirtilmiştir [37].

2.1.9.2.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Sulfasalazin (SSZ), AS tedavisinde etkinliği en fazla araştırılan DMARD'dır. Günümüzde AS tedavisinde hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumu olan hastalarda anti-TNF α ajanların tedavide kullanılmaya başlanmasıyla SSZ kullanımı azalmıştır. AS'de görülen aksiyel tutulumun tedavisinde ASAS/EULAR tedavi önerilerine göre, SSZ kullanımı ile ilgili bir kanıt mevcut değildir. Ancak periferik artrit tutulumu olan AS'li hastaların tedavisinde önerilmektedir. 2006 yılında yapılan bir metaanalizde SSZ tedavisi kullanan AS'li hastalarda fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, entezit, hasta ve doktor global değerlendirmesi ile ilgili parametrelerde plaseboya göre fark olmadığı, ESH ve spinal tutukluk ile ilgili parametrelerde ise SSZ'nin plaseboya üstünlük gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca SSZ tedavisinden erken hastalık süresi, yüksek ESH ve periferik artritli olan AS'li hastaların daha fazla yarar görebileceğinin altı çizilmiştir [38].

2.1.9.2.4. Anti-Tümör Nekroz Faktör Alfa (anti-TNF α) Ajanlar

Günümüzde anti-TNF α ajanlar; infliksimab (INF), etanersept (ETN), adalimumab (ADA), golimumab ve sertolizumab AS tedavisinde kullanılmaktadır. 2014 yılında yayınlanan AS ve nonradyografik SpA'lı hastalarda anti-TNF α ajanların (ADA, sertolizumab, ETN, golimumab veya İFN) etkinliğinin araştırıldığı bir metaanalizde plaseboya göre BASDAI, BASFI ve ASAS40 yanıtının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca anti-TNF α ajanların etkinliği AS ve non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda benzer olarak bulunmuştur [39]. AS hastalarında anti-TNF α ajanların kullanımı için uluslararası ASAS konsensus bildirgesi 2010 yılında güncellenmiştir. Bu önerilere göre Modifiye New York kriterlerine göre AS, ASAS kriterlerine göre aksiyel SpA tanısı almış, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen

(aksiyel tutulum için; maksimum tolere edilebilen dozda en az 2 NSAİİ 4 hafta boyunca kullanmış, periferik tulum için DMARD tedavisi, tercihen SSZ kullanmış, uygun hastalarda intraartiküler KS yapılmış), yüksek hastalık aktivitesi (1 ay arayla yapılan iki ölçümde BASDAI skoru ≥ 4) ve anti-TNF α ajan kullanımı yönüyle pozitif uzman görüşü (akut faz reaktanlarına, görüntüleme yöntemlerine ve klinik bulgulara dayanılarak) olan hastalarda anti-TNF α ajanların kullanılması düşünülmelidir [40]. Anti-TNF α ajanlara başlandıktan 12 hafta sonra tedavi cevabı değerlendirilmez. Tedavi hedefi BASDAI skorunda en az 2 birimlik azalma veya %50'lik düşme ile birlikte pozitif uzman görüşünün sağlanmış olmasıdır [40].

2.2. İZOKİNETİK TEST

İzokinetik kasılma, tüm eklem hareket açıklığında sabit bir açısal hız ve maksimal gerilimin oluşturulduğu kasılma şeklidir. İzokinetik test, kas-iskelet sisteminin performansının niteliksel ölçümünün yapılmasına olanak verir. Elde edilen objektif kuvvet, iş ve güç değerleri ile hastanın ve/veya kişinin izlenmesi ve gelişmesinin kaydedilmesi mümkün olur. Kas gücünü ve tork üretimini belirlemede yüksek güvenilirlik ve doğruluk gösteren bir yöntemdir. İzokinetik ölçüm yöntemi hastalar açısından oldukça güvenilirdir. Dinamometrenin uyguladığı direnç daima kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir ve hasta kasılması sırasında karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz. Testin güvenilirliği için hastanın uyumu önemlidir [41]. İzokinetik test ekstremit segmentlerinde iki tarafın karşılaştırılması, agonist antagonist kas kuvveti oranlarının belirlenmesi, kasın iş kapasitesi ve dayanıklılığının ölçülmesi gibi değişkenler ile hareketin kinematik analizinin yapılmasını sağlar.

2.2.1. İzokinetik Test Parametreleri

Açısal yer değiştirme: Bir çizginin diğer bir çizgi ile çakışması için gerekli olan rotasyon. Derece veya radyan ile belirtilir.

Açısal hız: Birim zamandaki açısal yer değiştirmedir. Derece/saniye ($^{\circ}/sn$) veya radyan/saniye ile belirtilir.

Kuvvet: Bir cisme uygulanan itme ya da çekme şeklindeki etki kuvvet olarak tanımlanır. Birimi Newton'dur.

Döndürme Momenti (Tork): Bir cismi bir eksen etrafında döndürebilmek amacıyla uygulanan kuvvetin ölçütü döndürme momenti (tork) olarak tanımlanır. Birimi Newton-metre (Nm)'dir.

Pik Tork (PT): Belli bir açısal hızda tüm eklem hareket açıklığı içerisinde elde edilebilen en yüksek döndürme momenti değeri döndürme momenti tepe değeri (pik tork) olarak tanımlanır. Pik tork izokinetik tüm parametreler arasında doğruluk, kesinlik, güvenilirlik açısından en önemli parametre olarak kabul edilir [41-43].

Ortalama Pik Tork: Bir seri tekrar sonucunda yapılan pik tork değerlerinin ortalamasıdır. Tekrar edilen hareketlerde ortalama pik tork değeri pik tork değerinden daha değerli bir değişkendir.

Pik Tork/Vücut ağırlığı (PT/BW): En yüksek kuvvet değerinin vücut ağırlığına oranıdır. Verinin kişiye özgü (kg'a göre) hale getirilmesini sağlar. Pik tork, iş ve güç değişkenlerinin kişilerin vücut ağırlığına bölünmesi ile kişiler arasındaki bireysel farklılıklar değerlendirilebilir. Test sonuçlarının kişiler arasında karşılaştırmasında ve ağırlığı taşıyan kas yapılarının fonksiyonel kuvvetinin değerlendirilmesinde önemlidir.

Normalde açısal hızın artmasıyla pik tork düşer (tork-hız ilişkisi). Bu düşmenin sebebi farklı kas fibrillerin değişik uyarılabilme yeteneklerindedir. Düşük açısal hızlarda tip 1 ve tip 2 kas fibrillerinin her ikisi de maksimum olarak uyarılabilirken, hız arttıkça giderek daha az bir grup uyarılabilir. Hız arttıkça önce yavaş kasılan tip 1 lifler, daha sonra da hızlı kasılan tip 2a lifler pasif duruma geçer. Sonuna kadar uyarılabilir kalan lifler yalnızca tip 2b liflerdir [41,42]. Çok yüksek açısal hızlarda tork çıkışı sifıra ulaşabilir. İzokinetik cihazlarla pik torkun oluştuğu eklem hareket açısı da belirlenebilir. Test hızı artırıldıkça pik tork eklem hareket açıklığının daha ileri bir noktasında oluşur.

Fatigue Index (FI): Test esnasında yapılan son 1/3'lük işin, ilk 1/3'lük işe oranıdır. Yüksek hızlarda 20-100 tekrar sonrası değerlendirilir. Humac Norm ölçüm cihazı tarafından otomatik olarak hesaplanır ve kas enduransı konusunda bilgi verir.

Work (W): Pik tork-açısız yer değiştirme eğrisinin altında kalan alandır. Dışarıdan uygulanan kuvvet ve bu kuvvetin uygulandığı mesafeyi gösterir. Tüm test tekrarlarında gerçekleştirilen iş toplamı total work (TW) olarak tanımlanır. Total work, pik tork kadar güvenilir bir ölçümdür ve bazı araştırmacılar tarafından test edilen kas grubunun enduransını belirlemede kullanılır [41].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.03.2015 gün ve 09 sayılı kararı onaylandı (Ek-7). Tüm hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı (Ek-1).

Çalışma Metodolojisi

Anti-TNF α tedavisi planlanan, 2009 ASAS Sınıflama Kriterlerine göre AS tanısı konmuş 30 hasta ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) yönünden benzer 30 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edildi. Katılımcılar, çalışma grubu (AS hastaları) ve kontrol grubu (sağlıklı bireyler) olarak ikiye ayrıldı. Tüm katılımcılara tedavi öncesi ev egzersiz programı verildi. Katılımcıların diz fleksör ve ekstansör kas performansı anti-TNF α tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonunda izokinetik dinamometre ile değerlendirildi. Katılımcıların izokinetik ölçümleri ile günlük yaşam aktiviteleri, hastalık aktivite skoru sonuçları arasındaki ilişkiye bakıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 18 yaşından büyük ya da 65 yaşından küçük olanlar
- Ankilozan spondilit tanısı almış olanlar
- DMARD tedavisine yanıtız olup anti-TNF α tedavisi alacak olanlar
- Bağımsız desteksiz ambule olanlar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Daha önce anti-TNF α almış olanlar
- Ortopedik cerrahi geçirmiş olanlar
- Kardiyovasküler hastalığı olanlar

- Malignitesi olanlar
- Geçirilmiş travma öyküsü olanlar
- Seconder osteoporozu veya fraktürü olanlar
- Ciddi sistemik hastalığı olanlar
- Gebeler
- Çocuklar
- Disabilitesi olanlar
- Ciddi mental ve emosyonel bozukluğu olanlar

Bu kriterlere göre seçilen hastaların sosyodemografik özellikleri; sırasıyla yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, ilaç kullanım süresi ayrıntılı sorgulanarak Ek-2’de sunulan olgu değerlendirme formuna kaydedilmiştir. Ayrıca hastanın klinik antropometrik ölçümleri olan göğüs ekspansiyonu, lomber schober testi, EPZ mesafesi ölçümleri, VAS_{global}, BASMİ ve BASDAİ skorları ayrıntılı olarak hesaplanıp kaydedildi. Hastanın CRP ve ESR değerleri ve ASDAS-CRP ve ASDAS-ESR değerleri tedavi öncesi ve sonrasında hesaplandı.

Çalışmada kullanılan değerlendirme parametreleri:

Ağrının Şiddeti (Visual Analogue Scale-VAS): Hastaların algıladıkları ağrı hissini değerlendirilmesi amacıyla VAS kullanılmıştır. Hastalardan algıladıkları ağrının şiddetlerini 0-10 cm’lik çizgi üzerinde işaretlemeleri istenir. VAS’da mevcut ağrı hissine göre “0=Hiç, 10=Çok şiddetli” olarak puan vermeleri istenmiştir (Ek-3). Hasta tarafından işaretlenen yerin, 0 noktasına uzaklığı ölçülerek kaydedilmiştir.

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ): Hastalık aktivitesini değerlendirmek için türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış olan BASDAİ kullanılmıştır. BASDAİ; hastalığın aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tanımlamada kullanılan bir indekstir [32]. Bu indekste son 1 haftadaki yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entesis bölgelerinde lokal hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilmektedir. Hastanın her bir şikayeti VAS ile şiddetinin derecesine göre 0-10 arasında (0 hiç yok, 10 maksimum skor) puanlanmaktadır. Sabah tutukluluğunun süresi ve şiddeti ile ilgili olan son 2 parametrenin aritmetik ortalaması alınıp, kalan 4 parametrenin puanları ile toplanmış ve aritmetik ortalama alınmıştır (Ek-4).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI): AS'da hastalığa bağlı omurga deformiteleri ve hareket kısıtlılığı gözlenebilmektedir. Bu hastalarda aksiyal iskelet durumunu değerlendiren tek ölçüt olması nedeniyle BASMI kullanılmıştır [31].

BASMI, tragus-duvar mesafesi, lomber schober, servikal rotasyon derecesi, lomber lateral fleksiyon ve intermalleoler mesafe olmak üzere 5 ölçümden oluşmaktadır. BASMI total skoru 10 üzerinden (0 ile 10 arasında) değerlendirilmiştir (Ek-5). Bu çalışmada; Jone ve arkadaşlarının total BASMI skorunun değerlendirilmesi amaçlı yaptıkları BASMI 10 yanıt skalası kullanılmıştır. BASMI'de yer alan 5 parametre, ASAS değerlendirme kriterlerinde anlatılan şekliyle ölçülmüştür.

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS): ASAS tarafından AS hastaları için yeni geliştirilen bir hastalık aktivite skorudur; CRP ve ESH ile hesaplanan iki ayrı versiyonu bulunmaktadır. Hesaplama BASDAİ'nin 2. (bel ağrısı şiddeti), 3. (periferik eklem tutulumu şiddeti) ve 6. (sabah tutukluğunun süresi) soruları ve hasta global değerlendirme skoru kullanılmaktadır. Bu verilerden herhangi birinin eksik olması durumunda ASDAS hesaplanamamaktadır. ASDAS-CRP veya ASDAS-ESH parametreleri için; ASDAS skoru; <1.3 ise inaktif hastalığı, 1.3-2.1 arasında ise orta hastalık aktivitesi, 2.1-3.5 arasında ise yüksek hastalık aktivitesi, >3.5 ise çok yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir [44] (Ek-6).

İzokinetik ölçümler

Anti-TNF α tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonunda izokinetik test ile dominant taraf diz fleksör ve ekstansör kas gruplarının performansı ölçüldü.

İzokinetik test ile hastalarda şu ölçümler yapıldı.

- 60°/s ve 180°/s açısal hız (AH) fleksör ve ekstansör PT
- 60°/s ve 180°/s AH fleksör PT/ekstansör PT
- 180°/s AH fleksör ve ekstansör FI
- 180°/s AH fleksör ve ekstansör aktivite sırasında gerçekleştirilen toplam iş
- 180°/s hızda fleksiyon sırasında toplam iş/ekstansiyon sırasında gerçekleştirilen toplam iş oranı

Kas performansı Humac-Norm izokinetik dinamometre ile ölçüldü. Katılımcılara 10 dakikalık (treadmilde yürüyüş) ısınma periyodundan sonra ölçüm yapıldı. Değerlendirme öncesinde teste adaptasyon için submaksimal düzeyde 5 tekrar yaptırıldı. Isınma ve submaksimal düzeyde yapılan adaptasyonun ardından kuadriseps ve hamstring kasları için PT değerleri, FI değerleri, H/Q oranları ve TW değerleri ölçüldü. Hastalarımıza izokinetik diz testi oturur pozisyonda yapıldı. İzokinetik test cihazının yazılımında belirtildiği şekilde hasta ve dinamometrenin pozisyonu ayarlandı. Oturma pozisyonu için belin yaklaşık 90° de olduğu dik oturuş pozisyonu seçildi. Stabilizasyonun sağlanması için gövde ve bacadan kemerler takıldı. Ayrıca tüm hastaların test sırasında yandan kavrama yapması sağlandı. Cihazdan femur lateral epikondiline doğru rotasyon aksisi hizalandı. Direnç pedinin alt ucu medial malleolun üst ucuna degecek şekilde yerleştirildi. Pedi pozisyonlarken deneğin ayağını rahatça dorsifleksiyona getiriyor olabilmesine ve pedin kemerinin aşırı sıkı olmamasına dikkat edildi. Sonrasında cihazın yönlendirmesiyle hastanın dizi tam düz şekle getirilerek anatomik sıfır noktası ayarlandı. Bu pozisyonda iken hastaların dizi yapabildikleri en fazla ekstansiyon ve fleksiyon açalarına getirilerek eklem hareket açıklıkları belirlendi. Oturur pozisyondayken diz testi sırasında,

yerçekimi fleksör kas grubu için yardımcı iken, ekstansör kas grubu için ters yönde etki etmektedir. Bu sebeple hastaların dizi anatomik sıfır noktasına getirilerek rahatça cihaza taşınmaları istendi. Bu sırada hastaların bacaklarının ve kaldıraç kolunun ağırlığı hesaplanarak yerçekimi düzeltilmesi yapıldı.

İzokinetik Test Protokolü:

Test protokolü ayarlanırken hareket tipi konsantrik/konsantrik olarak seçildi.

- 60 derece/sn AH – 5 tekrar

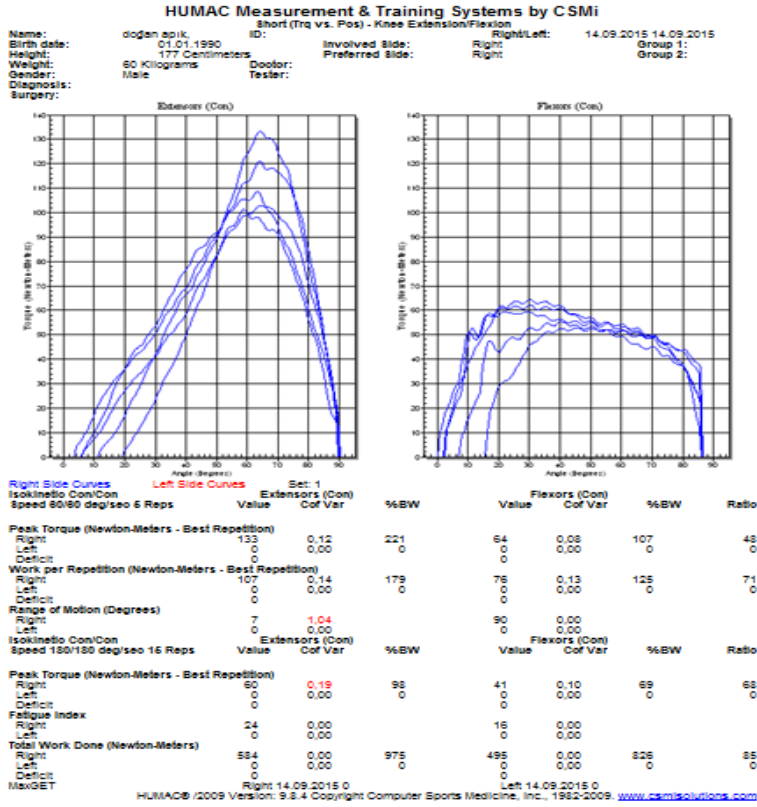
- 30 saniye istirahat

- 180 derece/sn AH – 15 tekrar

Test sırasında tüm hastaların ortaya çıkardıkları güç eğrisini ekranda görmeleri sağlanarak görsel geribildirim ve sözel uyarı verilerek ölçüm standardize edildi.



Resim-1. Humac Norm izokinetik dinamometrik test cihazı



Resim-2. İzokinetik test sonrası elde edilen sonuçların gösterilmesi

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS for Windows 21 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uyması nedeniyle parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı şeklinde (%) gösterildi. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı eşleştirilmiş t-testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği student's *t* testiyle araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri Tablo-1’de, laboratuvar özellikleri Tablo-2’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AS hasta grubunun hastalık süresi ortalama 7.5±7.9 yıl, ilaç kullanım süresi ortalama 4.1±5.2 yıldır. Anti-TNFα tedavisi öncesinde çalışma grubundaki hastaların %20’si (n=6) sadece NSAİİ, %76.6’sı (n=23) NSAİİ ve SSZ kombinasyonu ve 1 hasta sadece MTX tedavisi alıyordu.

Tablo-1. Grupların demografik ve klinik özellikleri

	AS hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Cinsiyet, E/K	23/7	23/7	1.000
Yaş, yıl	39.3±8.6	39.1±8.8	0.918
Boy, cm	169.9±6.7	170.9±9.1	0.588
Kilo, kg	76.5±11.3	77.6±11.6	0.696
BKİ, kg/m²	26.5±3.2	26.5±3.6	0.939
Hastalık süresi, yıl	7.5±7.9	-	-
Kullanılan ilaçlar			
<i>NSAİİ</i>	6 (20)	-	-
<i>NSAİİ+SSZ</i>	23 (76.6)	-	-
<i>MTX</i>	1 (3.4)	-	-
İlaç kullanım süresi, yıl	4.1±5.2	-	-

NSAİİ=nonsteroidal antiinflatuvar ilaç, SSZ=sulfasalazin, MTX=metotreksate, E=erkek, K=kadın, BKİ=beden kitle indeksi; *p<0.05; istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo-2. Grupların laboratuvar özellikleri

	AS hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
TSH, uIU/ml	2.1±1.5	2.3±1.2	NS
ALT, U/L	32±20	30±21	NS
AST, U/L	29±16	26.0±14	NS
Ca, mg/Dl	8.8±0.2	9,0±0.3	NS
P, mg/dl	2.9±0.3	2.8±0.2	NS
PTH, pg/mL	77±28	70±25	NS
25(OH)D, ng/mL	21.0±10.9	19.6±14.6	NS
Kre, mg/dL	0.7±0.2	0.6±0.1	NS
ALP, IU/L	66±21	76±18	NS
CK, U/L	112±29	78±24	NS

TSH=tiroid stimulating hormon, ALT=alanin aminotransferaz, AST=aspartat aminotransferaz, Ca=kalsiyum, P=fosfor, PTH=parathormon, 25(OH)D= 25-hidroksi vitamin D, ALP=alkalen fosfataz, CK=kreatin kinaz, Kre=kreatinin
NS= non significant, p>0.05

Grupların tedavi öncesi izokinetik test sonuçları Tablo-3'te özetlenmiştir. AS hasta grubunda fleksör ve ekstansör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki PT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). AS hasta grubunda fleksör ve ekstansör grup kaslarda 180°/sn açısal hızdaki total iş değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Gruplar arasında 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki H/Q PT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arasında 180°/sn açısal hızdaki fleksör ve ekstansör FI değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-3. AS hasta grubu ve kontrol grubunun tedavi öncesi izokinetik test sonuçlarının karşılaştırılması

	AS hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Kuadriceps PT, 60°/sn	108.9±38.1	158.9±52.1	*0.000
Hamstring PT, 60°/sn	56.2±21.7	84.1±33.1	*0.000
H/Q PT oranı, 60°/sn	53.2±14.4	53.2±12.8	1.000
Kuadriceps PT, 180°/sn	57.7±22.5	90.2±33.4	*0.000
Hamstring PT, 180°/sn	35.0±13.4	51.2±20.2	*0.001
H/Q PT oranı, 180°/sn	63.6±15.8	59.9±24.8	0.499
Kuadriceps FI (%), 180°/sn	19.7±22.9	21.5±21.9	0.762
Hamstring FI (%), 180°/sn	17.4±20.2	26.3±31.3	0.197
Kuadriceps TW, 180°/sn	623.8±229.2	1038.0±407.4	*0.000
Hamstring TW, 180°/sn	415.8±178.9	550.4±248.6	*0.019
H/Q PT oranı TW, 180°/sn	70.3±25.0	58.9±31.9	0.130

* $p<0.05$; istatistiksel olarak anlamlı. PT=pik tork, FI=fatigue indeksi, H=hamstring, Q= kuadriceps, TW=total work

AS hasta grubunun klinik antropometrik ölçümlerinin ve laboratuvar sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki değerleri Tablo-4'te gösterilmiştir. Tedavi öncesi göğüs ekspansiyonu, lomber schober, EPZ mesafesi, VAS_{global}, BASDAI, BASMI, ASDAS-crp, ASDAS-esh, CRP değerleri ile tedavi sonundaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Tedavi sonundaki göğüs ekspansiyon, lomber shober değerleri anlamlı olarak daha yüksek iken; EPZ, VAS_{global}, BASDAI, BASMI, CRP, ASDAS-crp, ASDAS-esh ve değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05).

Tablo-4. AS hasta grubunun klinik antropometrik ölçümlerinin ve laboratuvar sonuçlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması

<i>Klinik özellikler</i>	AS hasta grubu (n=30)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Göğüs ekspansiyonu, cm	2.8±0.9	3.1±1.1	*0.009
Lomber schober, cm	4.1±1.8	4.5±2.1	*0.034
EPZ mesafesi, cm	22.5±18.6	13.5±13.5	*0.002
VAS, global	7.1±1.2	4.5±2.5	*0.000
BASMI	3.5±2.2	2.5±2.2	*0.000
BASDAI	5.7±1.3	3.7±1.9	*0.000
ASDAS-CRP	3.7±0.6	2.5±0.8	*0.000
ASDAS-ESR	3.6±0.5	2.6±0.8	*0.000
CRP, mg/dL	13.8±8.9	6.3±3.5	*0.000
ESH, mm/s	27.5±17.3	23.2±13.6	0.171

EPZ=el parmak-zemin mesafesi, VAS= visüel ağrı skalası, BASDAI= bath ankilozan spondilit disease activity index, BASMI= bath ankilozan spondilit metadolik index, CRP=c reaktif protein, ESH=eritrosit sedimentasyon hızı, *p<0.05; istatistiksel olarak anlamlı.

AS hasta grubunun anti-TNF α tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonundaki izokinetik test ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo-5'te gösterilmiştir. Diz fleksör ve ekstansör grup kasların tedavi sonrası 60°/sn açısal hızdaki PT değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). Diz fleksör ve ekstansör grup kasların tedavi sonrası 180°/sn açısal hızdaki PT değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). 180°/sn açısal hızdaki H/Q PT oranlarında tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). 180°/sn açısal hızdaki fleksör FI değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05). 180°/sn açısal hızdaki fleksör total iş değerinde ve H/Q total iş oranlarında, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0.05).

Tablo-5. AS hasta grubunun anti-TNF α tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki izokinetik test ölçümlerinin karşılaştırılması

AS hasta grubu (n=30)			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Kuadriceps PT, 60°/sn	108.9±38.1	121.7±42.8	*0.014
Hamstring PT, 60°/sn	56.2±21.7	69.2±25.7	*0.000
H/Q PT oranı, 60°/sn	53.2±14.4	61.0±25.9	0.102
Kuadriceps PT, 180°/sn	57.7±22.5	63.3±25.3	*0.021
Hamstring PT, 180°/sn	35.0±13.4	45.8±17.5	*0.000
H/Q PT oranı, 180°/sn	63.6±15.8	74.6±17.3	*0.003
Kuadriceps FI (%), 180°/sn	19.7±22.9	24.3±19.6	0.365
Hamstring FI (%), 180°/sn	17.4±20.2	25.6±19.1	*0.013
Kuadriceps TW, 180°/sn	623.8±229.2	686.5±257.9	0.055
Hamstring TW, 180°/sn	415.8±178.9	559.9±217.5	*0.000
H/Q TW oranı, 180°/sn	70.3±25.0	83.1±25.3	*0.041

PT=pik tork, FI=fatigue indeksi, TW=total work

*p<0.05; istatistiksel olarak anlamlı.

AS hasta grubunda, hastalara başlanan anti-TNF α ajanlara (INF, ETN, ADA) göre tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonundaki izokinetik test değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir. Farklı anti-TNF α ajanlar (INF, ETN, ADA) arasında tedavi öncesi izokinetik test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

INF tedavisi alan hastalar izokinetik ölçümlerindeki değişim miktarları yönünden karşılaştırıldığında, 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör grup kasların PT değerlerinde ve 180°/sn açısal hızdaki hamstring FI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Tedavinin 3. ayı sonundaki izokinetik değerleri tedavi öncesine göre daha yüksekti.

ADA tedavisi alan hastalar izokinetik ölçümlerindeki değişim miktarları yönünden karşılaştırıldığında, 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör grup kasların ve 60°/sn açısal hızdaki ektansör grup kasların PT değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Tedavinin 3.ayını sonundaki izokinetik değerleri tedavi öncesine göre daha yüksekti.

ETN tedavisi alan hastalar izokinetik ölçümlerindeki değişim miktarları yönünden karşılaştırıldığında, 60°/sn açısal hızdaki fleksör grup kasların PT değerleri ve 60°/sn açısal hızdaki H/Q PT oranlarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0.05$). ETN tedavisi alan sadece 3 hasta olduğundan izokinetik test parametrelerindeki değişim miktarı bakımından istatistiğe dahil edilmedi.

Tablo-6. Kullanılan anti-TNF α ajanlara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. aydaki izokinetik test sonuçları

	AS hasta grubu (n=27)	
	İnfliksımab (n=15)	Adalimumab (n=12)
Kuadriceps PT, 60°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	111.0±44.5	106.6±33.5
<i>Tedavi sonrası</i>	112.8±43.5	127.7±44.2
<i>Değişim miktarı</i>	-1.8±19.3	-21.0±30.0
<i>p değeri</i>	0.724	*0.033
Hamstring PT, 60°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	54.9±25.0	55.2±18.7
<i>Tedavi sonrası</i>	63.3±24.2	68.1±24.4
<i>Değişim miktarı</i>	-8.4±14.5	-12.9±19.6
<i>p değeri</i>	*0.042	*0.044
H/Q PT oranı, 60°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	52.0±17.8	52.3±10.3
<i>Tedavi sonrası</i>	64.3±35.0	53.6±8.8
<i>Değişim miktarı</i>	-12.2±8.6	-1.3±14.2
<i>p değeri</i>	0.177	0.751
Kuadriceps PT, 180°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	57.4±25.9	56.3±20.7
<i>Tedavi sonrası</i>	58.5±24.2	65.0±28.7
<i>Değişim miktarı</i>	-1.0±7.6	-8.7±15.11
<i>p değeri</i>	0.600	0.070
Hamstring PT, 180°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	33.0±15.4	34.8±11.0
<i>Tedavi sonrası</i>	42.1±17.4	44.3±14.6
<i>Değişim miktarı</i>	-9.0±10.4	-9.5±10.3
<i>p değeri</i>	*0.005	*0.009
H/Q PT oranı, 180°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	60.8±17,5	65.2±15.2
<i>Tedavi sonrası</i>	74.4±19.2	71.7±14.0
<i>Değişim miktarı</i>	-13.6±20.8	-6.5±15.2
<i>p değeri</i>	0.024	0.167
Kuadriceps FI (%), 180°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	20.6±29.0	18.5±17.4
<i>Tedavi sonrası</i>	25.2±24.2	24.6±13.9
<i>Değişim miktarı</i>	-4.5±36.2	-6.0±13.0
<i>p değeri</i>	0.636	0.135
Hamstring FI (%), 180°/sn		
<i>Tedavi öncesi</i>	16.4±21.4	17.4±22.0
<i>Tedavi sonrası</i>	27.0±21.9	23.5±18.0
<i>Değişim miktarı</i>	-10.6±14.3	-6.1±21.0
<i>p değeri</i>	*0.012	0.332

PT=pik tork, FI=fatigue indeksi; *p<0.05; istatistiksel olarak anlamlı.
ETN tedavisi alan hasta sayısı az (n=3) olduğundan istatistiği yapılmadı.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada, hastalık aktivitesi DMARD'larla baskılanamamış olan ve anti-TNF α tedavisi başlanması planlanan, postural bozukluğu ve periferel eklem tutulumu olmayan AS hastalarında diz ekstansör/fleksör kas gruplarının güç ve endurans değerlerini ve foksiyonel durumunu, anti-TNF α tedavisi öncesi ve tedavi başlandıktan sonra 3. ayda karşılaştırmayı amaçladık. Bu çalışmada AS hastalarında anti-TNF α tedavisiyle 3 aylık sürede diz fleksör ve ekstansör grup kaslarında 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki PT değerlerinde anlamlı artış saptadık. Ayrıca, 180°/sn açısal hızdaki H/Q PT oranlarında, fleksör FI değerlerinde, H/Q total iş oranlarında tedavi sonrasında anlamlı artış bulduk.

Literatürde AS hastalarında diz ve ayak bilek kas performansında azalma olduğunu gösteren araştırmalar olmasına rağmen, anti-TNF α tedavisinin AS hastalarında, kas performansı ve endurans üzerine etkisini değerlendiren prospektif çalışma bulamadık. Bu çalışma AS hastalarında anti-TNF α tedavisinin kas performans ve enduransı üzerine etkisini değerlendiren ilk araştırmadır.

TNF α 'nın kas gücü üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak TNF α baskılanmasının kas gücü üzerine olumlu etkileri olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. *Ermolova ve ark.* [45] çalışmasına göre, TNF α 'nın yüksek olduğu Duchenne muskuler distrofili farelerde, 3 mg/kg infliksimab tedavisi sonrasında kas gücünde artış saptanmıştır. Bir başka çalışmada, sağlıklı popülasyonda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmaya göre ağır egzersiz öncesi etanercept verilen grupta, kontrol grubuna göre kas gücünde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Kas gücündeki artış, ağrı parametrelerinde değişiklik olmadan görölmüştür [46]. *Briot ve ark.* [47] çalışmasına göre ise, AS hastalarında anti-TNF α tedavisi sonrası yağsız vücut kitesinde artış olduğu gözlenmiştir. *Stasko ve ark.* [48] TNF α 'nın bu yolak üzerinden çalışan nöral tip nitrik oksit sentetaz aracılığıyla nitrik oksid ve oksijen radikalleri artırarak kas gücünü azaltığını göstermişlerdir. Uzun zamandır TNF α 'nın

kaslar üzerinde bilinen bir başka etkisi ise kas atrofisidir. Hücre bazında uzun süre TNF α ile maruziyet, katabolik etkisi olan ubikuitin-proteozom yolağını aktive eder. Bu yolak aktive olduğunda protein kaybı ve hücre boyutunda azalma ile sonuçlanır. Kas boyutunda bu azalma kas gücü azalması olarak yansır. Bunun yanında TNF α 'nın hasarlanmış kas hücresi tamir ve regulasyonunda yer aldığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur [49-51]. TNF α , AS hastalığının patogeneğinde rol oynayan önemli bir inflamatuvar sitokindir.

Çalışmamızda hastalara ev egzersiz programı vermiş olmakla beraber egzersizlerin düzenli yapılıp yapılmadığını sorgulayamadık. Bu çalışmada egzersiz sorgulayamamız önemli bir noksanlık gibi görünse de bu hastalara verdiğimiz egzersiz tipleri içerisinde de diz kaslarını kuvvetlendirme çok az yer tutmaktaydı. Dolayısıyla egzersiz etkisinin bu sonuçlar üzerine etkisini bilemiyoruz. Ancak 3 ay gibi kısa sürede olan kas gücü ve endurans artışı, kasların TNF α etkisinden kurtulmuş olmasıyla açıklanabilir. Aynı zamanda anti-TNF α tedavisi sonrası fonksiyonel aktivite düzeylerinde de artış olması bu etkiye katkı sunmuş olabilir.

Araştırmamızda, AS hastaları ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ ve laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması grupların homojen dağıldığını göstermektedir. AS hasta grubunda kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 1/3 idi. Önceleri AS için 9/1 oranında erkek hakimiyetinden bahsedilirken yakın zamanda erkek/kadın oranının daha düşük olduğu yönünde veriler mevcuttur. Kadınlarda omurga bulguları genellikle daha hafif seyrettiği ve şekil bozukluğuna yol açmadığı, hastaların yaklaşık %40'ının yanlış olarak bel fıtığı tanısı aldığı, ayrıca kadınların yakınmalarını pek önemsemediği, 9/1 oranındaki erkek hakimiyetinin başlıca sebebidir. Araştırmamızda erkek/kadın AS oranı literatür ile uyumluluk göstermektedir [1-5].

Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği'nin (TRASD) 962 AS hastasını dahil ettiği bir çalışmada, hastaların yaş ortalaması 39.4 \pm 10.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda AS hastalarının yaş ortalaması 39.3 \pm 8.6 (min 18, max 54) olup literatür ile uyumu idi [52].

Çalışma grubunun hastalık süresi 7.5 ± 7.9 yıl, ilaç kullanım süresi 4.1 ± 5.2 yıldır. Tanıda gecikme AS hastalığında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. *Bodur H ve ark.* yaptığı bir çalışmada tanı gecikme süresi 5.0 ± 6.8 yıl olarak verilmektedir [52]. Bizim araştırmamızda tanı geçikmesi ise 2.4 ± 2.7 olarak saptandı. Tanı gecikmesinin ortalama değerlere göre daha düşük saptanması; radyolojik ilerlemelere, hastanın doktora ulaşmasındaki kolaylığa ve hekimler arasında AS farkındalığındaki artışa bağlı olduğu düşünülebilir.

Spinal mobilitiyi değerlendirmek için birçok parametre kullanılabilir. Kısa ve hızlı olmasından dolayı çalışmamızda spinal mobilitiyi değerlendirmek amacıyla lomber schober, EPZ mesafesi ve göğüs ekspansiyonuna bakılması tercih edilmiştir. Anti-TNF α grubunda başlangıca göre ortalama lomber schober ve göğüs ekspansyonu değerlerinde anlamlı düzeyde artış ve EPZ mesafesinde anlamlı azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$). Bu sonuçlar *Masiero ve ark.* [53] yayınladığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Anti-TNF α tedavi sonrası VAS_{global}, BASDAI, BASMI, değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi ($p < 0.05$). Anti-TNF α grubunda BASDAI, BASMI ve ağrı parametrelerinde düzelmeler *Liang ve ark.* [54] tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Anti-TNF α ilaçlarının hastalık aktivitesinde ve ağrı kontrolünde diğer ilaçlara göre daha etkili olduğu bilinmektedir. Bizim araştırmamızda benzer şekilde anti-TNF α tedavisiyle 3 aylık sürede hastalık aktivitesinin belirgin azaldığı görüldü.

Bizim araştırmamızda AS hastalarında, diğer araştırmalardan farklı olarak AS hastalık aktivite skoru ile laboratuvar değerlerinin birlikte değerlendirildiği ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH bakıldı. Anti-TNF α tedavi sonrasında ASDAS-CRP ve ASDAS-ESH değerlerinde başlangıca göre anlamlı azalma gözlendi. Anti-TNF α tedavi öncesinde ASDAS-CRP açısından hastalık aktivitesi yüksek (2.1-3.5) olan 16 hasta, çok yüksek (≥ 3.5) olan 14 hasta mevcut iken, tedavi sonrasında hastalık aktivite indeksi; inaktif (≤ 1.2) olan 2 hasta, orta düzey (1.2-2.1) olan 5 hasta, yüksek (2.1-3.5) olan 19 hasta, çok yüksek (≥ 3.5) olan 4 hasta olarak görüldü. Bu durum anti-TNF α tedavisinin AS hastalarında hem fonksiyonel aktivitede artma sağlaması hem de ESH ve CRP gibi laboratuvar parametrelerinde azalma göstermesine bağlandı. CRP değerinin AS hastalarının fonksiyonel durumu ile ilgili olduğu ve anti-TNF α tedavisi

sonrası azalma gösterdiği daha önceki birçok çalışmada belirtilmiştir. Bizim araştırmamızda da bununla uyumlu olarak Anti-TNF α tedavi sonrasında CRP ve ESH parametrelerinde azalma gözlemlendi ancak CRP parametresinde azalma istatistiksel olarak anlamlı iken, ESH parametresindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim araştırmamızda da anti-TNF α tedavisi sonrası hastanın fonksiyonel durumunda iyileşme görülmesi, CRP değerinin azalmasıyla paralellik gösterdi.

İzokinetik olarak kas kuvvetini düşük açısal hızlarda değerlendirmek daha anlamlı iken kasın fonksiyonel durumunu ve dayanıklılığını yüksek açısal hızlarda değerlendirmek daha yararlıdır. AS'de izokinetik ölçüm için standart bir model yoktur. Bu çalışmada 60°/s ve 180°/s açısal hızları kullandık. İzokinetik parametrelerde en önemlileri fleksör ve ekstensör kas gruplarında PT, H/Q PT oranı, FI oranı (%) ve TW'dur. Bu çalışmada da olduğu gibi AS hastalarında kas gücünün izokinetik sistemle değerlendirildiği çalışmalarda, kas gücünün sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu gösterilmiştir [55]. AS hastalarında kas gücündeki azalmanın nedeni tam olarak netlik kazanmamıştır. İnflamatuvar hastalıklarda azalmış kas gücü, inflamasyon, ağrı, tutukluk, hareketsizlik, eklem dejenerasyonu ve yorgunluk ile ilişkili olabileceği gibi kullanılan DMARD'lar ile de ilişkili olabilir. *Langen ve ark.* [5], proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF α 'nın, romatizmal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve AS hastalarındaki kas kaybının patogeneğinden sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. TNF α 'nın kas protein yıkımını uyularak ve miyojenik farklılaşmayı inhibe ederek kas kaybına neden olduğu düşünülmektedir [5].

AS hastalarında ağrı, inflamasyon ve tutukluğun da kas performans kaybında büyük rolü vardır. Kas zayıflığı hareketsizliğin ilk haftasında gelişir ve hızla artar. Azalmış fiziksel aktivite veya inaktivasyon kaslarda atrofi ile sonuçlanır ki bu da fonksiyonel kapasitede azalmaya neden olarak azalmış nöromuskuler performansa neden olur. İnflamatuvar hastalıklar üzerinde yapılan bir çalışmada, erken hastalık evrelerinde dinamik ve izometrik kas gücünde azalma gösterilmiştir. Enflamasyon ile birlikte IL-6, IL-1 ve TNF α gibi sitokinleri içeren katabolik uyarılar yükselir, bunların her biri kas protein yıkımına neden olur. Sonuç olarak, enflamatuvar durumlar kas kütlelerini etkiler ve güç kaybına neden olabilir. Kronik inflamasyonun

AS hastalarında kas performans azalmasının önemli bir nedeni olması muhtemeldir [55]. *Marcora ve ark.* [4] çalışmasına göre uzun süreli AS hastalarında üst ve alt ekstremitelerde kas kütlelerinde azalma saptanmıştır. Bu kas kütlelerinde azalmanın yanında el kavrama gücünde ve diz ekstansör kas gücünde azalma olduğu da belirtilmektedir. Araştırmamızda AS hastalarının anti-TNF α tedavisi öncesi fleksör ve ekstansör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki PT değerleri ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör ve ekstansör grup kaslardaki total iş değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Sonuçlarımız *Marcora ve ark.* [4] çalışması ile benzer nitelik göstermektedir.

Kas performansındaki azalmanın diğer bir nedeni konstitusyonel bir belirti olan yorgunluktur. Kas yorgunluğu gelişiminden birkaç mekanizma sorumludur. Hastalık aktivitesi, fonksiyonel bozukluk ve genel sağlık durumu, AS hastalarında aşırı yorgunluk ile ilişkilidir. Kaslardaki yorgunluk; motor kontrol kaybı, duruş ve denge değişikliklerinden sorumludur. Yorgunluk ile postural değişiklikler arasındaki ilişki göz önüne alındığında, yorgunluk; AS hastalarının postural değişikliklerinde önemli bir rol oynayabilir. Literatürde yapılan az sayıda çalışma olmasına rağmen bu çalışmalarda, hasta grupta, kas dayanıklılık kapasitesinde azalma görüldüğü belirlenmiştir. Bu sonuca göre, kas güçsüzlüğü AS hastalarında yorgunluğun nedeni olabilir veya AS hastalarında görülen yorgunluk kas zayıflığının nedenlerinden biri olabilir. AS hastalarında 180°/sn açısal hızdaki fleksör ve ekstansör FI değerleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Kas gücü azalma mekanizmasının lokal inflamasyon (entezit) ve propriosepsiyon kaybı ile ilişkili olması muhtemeldir. Entezit, kasın kemiğe yapıştığı yerdeki ligament veya tendondaki lokal inflamasyondur. Entezit, bozulmuş eklem yapısına yol açar ve bu değişiklikler AS hastalarındaki kas zayıflığının nedenidir. Ayrıca, afferent sinir sonlanmaları, ligamentlerin bağlanma yerleri, eklem hareketleri postürün düzeninden sorumludur; bu nedenle bu bölgelerdeki bir patoloji AS hastalarının propriosepsiyonunda değişiklikle sonuçlanır. Propriosepsiyon yetersizliği kas gücünde azalmaya neden olabilir [55]. Çalışmamızdaki belirlenen düşük kas performansına entezit varlığı da katkıda bulunabilmektedir.

Fatigue index (FI) oranı kas endüransını birebir göstermese de çalışmalarda endürans belirteci olarak kullanılan bir parametredir. Bir grup kasın birkaç kontraksiyondan sonra yapılan işin göreceli olarak azalması izokinetik fatigue olarak tanımlanmaktadır. Endürans, son 5 tekrarda yapılan toplam işin ilk 5 tekrarda yapılan toplam işe oranı olarak hesaplanabilir. Kas endüransı ise devam eden kas kontraksiyonlarıyla yapılan işin sabit kalması olarak tanımlanır. Bizim araştırmamızda tedavi öncesi AS hastalarında FI oranı (%) sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anti-TNF α tedavisi sonrası fleksör ve ekstansör grup kaslarda FI oranı (%) başlangıç parametrelerine göre artmış olmasına rağmen sadece fleksör grup kaslardaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Anti-TNF α tedavisi sonrasında kas gücü artışı ile birlikte yapılan işte de artış olması beklenmektedir. Yapılan işin bağımlı değişkeni olarak fatigue değerinde azalma beklenen bir sonuçtur. Bizim araştırmamızda kas gücü artışına paralel olarak yapılan toplam iş de artmış olarak bulundu ancak buna paralel olarak azalması beklenen FI oranı ise artmış olarak bulundu. Bu, araştırmamızda beklediğimiz bir sonuç değildi. Ancak tekrar sayımız 15 olduğundan bu durumu tekrar sayısının az olmasına ve hastanın ilkinde kıyasla 3. aydaki ikinci uygulamada testi daha kolay yapmasına bağladık.

Hastalar, kullanılan anti-TNF α 'lara (INF, ADA, ETN) göre 3 gruba ayrıldığında, hastaların tedavi öncesi izokinetik test değerleri benzerdi. Anti-TNF α ajanla tedavinin 3. ayı sonunda izokinetik test sonuçları arasında fleksör grup kasların 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki PT değerlerinde anlamlı artış vardı. İzokinetik ölçümler değişim miktarları yönünden karşılaştırıldığında, ETN grubunda 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör PT değerlerinde, INF grubunda 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör grup kasların PT değerlerinde ve 180°/sn açısal hızdaki hamstring FI değerlerinde, ADA grubunda 60°/sn ve 180°/sn açısal hızdaki fleksör grup kasların ve 60°/sn açısal hızdaki ekstansör grup kasların PT değerinde tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi. Her üç anti-TNF α ajanın da PT değerinde artış gösterdiği parametre fleksör grup kasların 60°/sn açısal hızdaki PT değeri idi. FI oranı üzerinde artış gösteren anti-TNF α ise INF idi.

Limitasyonlar

Araştırmamızda hasta sayısının az olması çalışmamızın ilk limitasyonudur. İkinci olarak, 3 aylık sürenin izokinetik test değerleri için yeterli olup olmadığının bilinmemesi bir diğer limitasyonudur.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Anti-TNF α ajan naif AS hastalarının, izokinetik test değerlerinin anti-TNF α tedavi öncesi ve tedavi sonrası fonksiyonel ve izokinetik test değerlerinin prospektif olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır.
- AS hastalarının diz çevresi kas performansı sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur.
- Anti-TNF α tedavisi alan AS hastalarının izokinetik test ölçümlerinde 3. ayın sonunda artış sağlanmıştır.
- Anti-TNF α tedavisi, AS hastalarının fonksiyonel aktivitesinde, ağrı ve spinal mobilite üzerinde olumlu yönde etkili bulunmuştur.
- Anti-TNF α tedavisi alan AS hastalarının laboratuvar parametrelerinde düzelme görülmüştür.
- Kullanılan anti-TNF α ajana göre (IFN, ADA, ETN) tedavi öncesi ve sonrası izokinetik değişim miktarlarında artış saptanmıştır.
- Bu çalışma AS hastalarında anti-TNF α tedavisinin kas gücü ve enduransı üzerine etkisinin uzun süreli inceleneceği çalışmaların yapılması için bir basamak niteliği taşır.

7. KAYNAKLAR

1. Mengshoel AM, Jokstad K, Bjerkhoel F. Associations between walking time, quadriceps muscle strength and cardiovascular capacity in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2004;23(4): 299-305.
2. Gran JT, Skomsvoll JF, The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(7):766-71.
3. Emad Y, Ragab Y, Bassyouni I, et al. Enthesitis and related changes in the knees in seronegative spondyloarthropathies and skin psoriasis: magnetic resonance imaging case-control study. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1709-17.
4. Marcora S, Casanova F, Williams E, et al. Preliminary evidence for cachexia in patients with well-established ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2006;45(11):1385-8.
5. Langen RC, van der Velden JL, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Tumor necrosis factor-inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *Faseb J* 2004;18:227–37.
6. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):142-7.
7. Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, et al. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):2093-2099.

8. WTCC and TASC. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov;39(11):1329-37.
9. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1305-1309
10. Silman A, Hochberg MC. Ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Epidemiology of the rheumatic diseases.* New York: Oxford University Press; 2001:100-11.
11. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):571-91.
12. Arasil T. Ankilozan Spondilit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon,* (Eds) Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000:1577-91.
13. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977;237(24):2613-4.
14. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, et al. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11(4):244-50.
15. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology.* 2010;49(1):73-81.
16. Tokgöz G. *Romatoloji.* Birinci baskı. Ankara: Antıp AS 2000;188-92.

17. Leatherman KD, Dickson RA. The management of spinal deformities. First edition. London: Wright. 1988;368-75.
18. Bot SD, Caspers M, Van Royen BJ, et al. Biomechanical analysis of posture in patients with spinal kyphosis due to ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatology*. 1999;38(5):441-3.
19. Kabasakal Y. Ankilozan spondilit. Gümüŝdiŝ G, Dođanavŝargil E, editors. Klinik romatoloji el kitabı. Birinci baskı. İzmir: Güven Kitabevi. 2003;504-16.
20. Nigil Haroon N, Szabo E, Raboud JM, et al. Alterations of bone mineral density, bone microarchitecture and strength in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study using high-resolution peripheral quantitative computerized tomography and finite element analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 24;17(1):377.
21. Lee JS, Lee S, Bang SY, et al. Prevalence and risk factors of anterior atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012 Dec;39(12):2321-6.
22. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, et al. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:27-9.
23. Rodrigues CE, Vieira WP, Bortoluzzo AB, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 May-Jun;52(3):375-83.

24. van der Linden S, van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara. 2006.
25. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
26. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia. 2003:1161-81.
27. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition Rheumatology vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier. 2011;1145-55.
28. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
29. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2009;68(2):169-74.
30. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? J Rheumatol. 2007;34(1):110-16.

31. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-8.
32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
33. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
34. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):180-5.
35. Fritz J, König CW, Günaydın I, et al. [Magnetic resonance imaging -- guided corticosteroid-infiltration of the sacroiliac joints: pain therapy of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis]. *Rofo.* 2005;177(4):555-63.
36. Kılıç G, Özgöçmen S. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2014;7(3):35-43.
37. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.

38. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2006;33(4):722-31.
39. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF alpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8.
40. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905-8.
41. Perrin DH. Isokinetic exercise and assessment. Champaign, IL: Human Kinetics. 1993
42. Brown LE. Isokinetics in human performance. Champaign, IL: Human Kinetics. 2000.
43. Impellizzeri FM, Bizzini M, Rampinini E, et al. Reliability of isokinetic strength imbalance ratios measured using the Cybex NORM dynamometer. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(2):113-9.
44. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18–24.
45. Ermolova NV, Martinez L, Vetrone SA, et al. Long-term administration of the TNF blocking drug Remicade (cV1q) to mdx mice reduces skeletal and cardiac muscle fibrosis, but negatively impacts cardiac function. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(7):583-95.

46. Rice TL, Chantler I, Loram LC. Neutralisation of muscle tumour necrosis factor alpha does not attenuate exercise-induced muscle pain but does improve muscle strength in healthy male volunteers. *Br J Sports Med.* 2008;42(9):758-62.
47. Briot K, Garnero P, Le Henanff A, et al. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumour necrosis factor [66] treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1137-40.
48. Stasko SA, Hardin BJ, Smith JD, et al. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1985;114(11):1629-36.
49. Ladner KJ, Caligiuri MA, Guttridge DC. Tumor necrosis factor-regulated biphasic activation of NF-kappa B is required for cytokine-induced loss of skeletal muscle gene products. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2294-303.
50. Li YP, Lecker SH, Chen Y, et al. TNF-alpha increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k. *Faseb J.* 2003;17(9):1048-57.
51. Warren GL, Hulderman T, Jensen N, et al. Physiological role of tumor necrosis factor alpha in traumatic muscle injury. *Faseb J.* 2002;16(12):1630-2.
52. Bodur H, Ataman S, Buğdaycı DS, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):169-76.

53. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, et al. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1335-42.
54. Liang H, Zhang H, Ji H, Wang C. Effects of home-based exercise intervention on health-related quality of life for patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar 15. [Epub ahead of print].
55. Sahin N, Ozcan E, Baskent A, et al. Muscular kinetics and fatigue evaluation of knee using by isokinetic dynamometer in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(3):252-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Siverek'te doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1993-2001 yılları arasında Selçuk İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi 2001-2004 yılları arasında Siverek Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında eğitime başlamış olduğum Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Siverek Verem Savaş Dispanserine atandım ve 2 ay görev yaptım. Daha sonra Siverek Karakeçi ASM'de Aile Hekimi olarak 10 ay görev yaptım. Nisan 2012 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Mustafa Kemal Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen araştırma görevlisi doktor olarak devam etmekteyim.

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur /(Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu: Biyolojik ajan kullanması planlanan Ankilozan Spondilit hastalarının kas performansının izokinetik dinamometre ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında değerlendirilmesi, sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması.

Araştırmaya Katılma Süresi: 18 ay (tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında)

Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 30

Katıldığınız bu çalışma bilimsel bir araştırma olup; çalışmamızda ankilozan spondilitli hastalarda diz çevresi kas kuvveti değerlendirilmesi yapılacaktır. Bu çalışmaya ortopedik cerrahi geçirmiş, kardiyovasküler ve pulmoner hastalığı, eklem kontraktürü, malignitesi ve geçirilmiş travma öyküsü olanlar, gebeler ve çocuklar alınmayacaktır. Bu çalışmada size bir anket (BASDAI, BASMI) yapılacak, şikayetleriniz ve ağrı düzeyiniz değerlendirilecektir. Bu araştırmada sizin diz çevresi kas kuvvetiniz izokinetik dinamometre ile ölçülecektir. Bu değerlendirme tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında olmak üzere iki defa yapılacaktır. Bu test sırasında dizinizde bağ-yumuşak doku incinmeleri gelişebilir. Bu araştırmada sizin için ek bir risk yoktur. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel

duruma yol açmayacaktır. Araştırmadan çıkmanız ya da çıkarılmanız durumunda; bu durum tedavinize engel olmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
GEREKTEĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza

EK-2

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARIN KAS PERFORMANSININ İZOKİNETİK DİNAMOMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tarih:Protokol no:Tlf:

Adı Soyadı:

Yaş: Cinsiyet: Boy: Kilo:BMI:

Şikayetlerin başlangıç süresi :

Hastalık süresi :

Kullandığı ilaç :

Ne kadar süredir ilaç kullandığı :

Tedavi öncesi Tedavi sonrası

Göğüs Expansiyonu :

LomberSchber :

EPZ :

VAS :

BASMI :

BASDAİ :

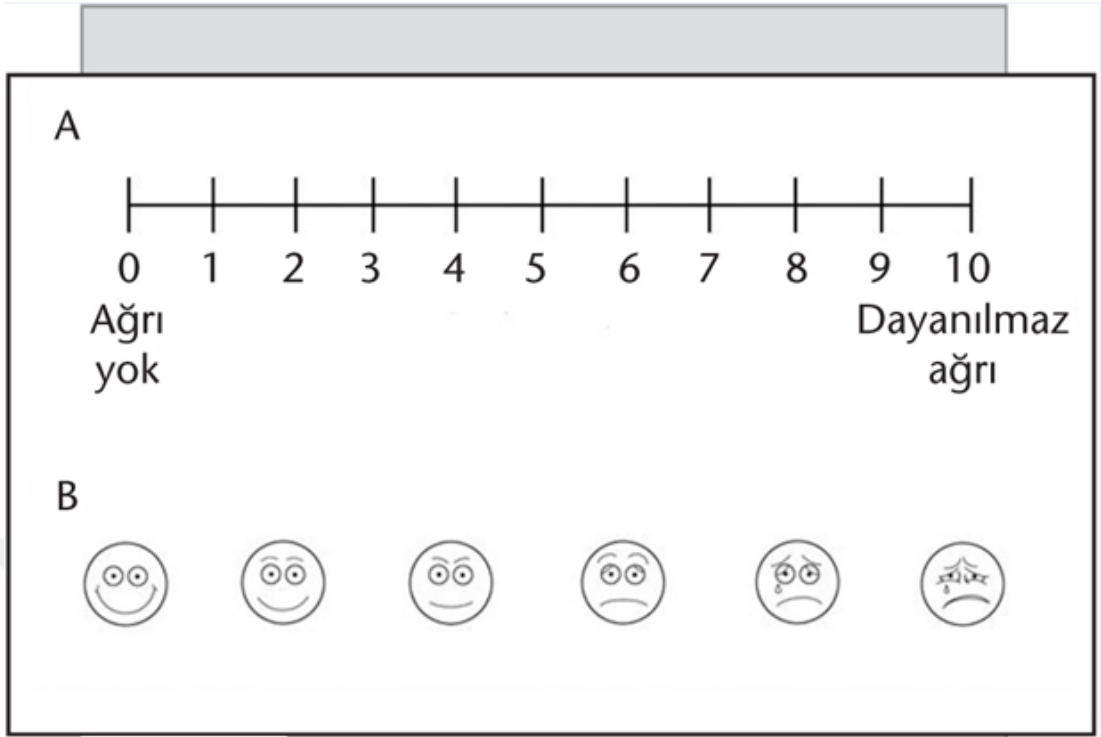
ASDAS-CRP :

ASDAS-ESR :

CRP :

ESR :

İZOKİNETİK TEST :



Görsel ağrı skalası (VAS)

EK-4

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASDAI

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

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



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



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



EK-5**BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT METROLOJİ İNDEKSİ (BASMI)**

	1	2	3
Tragus-duvar mesafesi	<15	15-30	>30cm
Lomber fleksiyon	>4	2-4	< 2cm
Servikal rotasyon	>70	20-70°	<20°
Lomber lateral fleksiyon	>10	5-10	<5cm
İntermalleolar mesafe	>100	70-100	<70cm
TOPLAM SKOR:			

ASDAS hesaplama

Bel ağrısı [0-10]

Sabah tutukluğunun süresi [0-10]

Hasta global değerlendirme [0-10]

Periferik eklem ağrı ve şişlik [0-10]

CRP (mg/L)

ESR (mm/ saat)

ASDAS-CRP

ASDAS-ESR

ASDAS İLE DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK AKTİVİTESİ

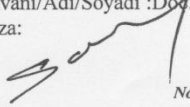


MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Biyolojik ajan kullanan ankilozan spondilitli hastaların kas performansının izokinetik dinamometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması”	
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		27/02/2015/19	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY	
	TELEFON	0326 245 51 14	
	FAKS	0326 245 51 14	
	E-POSTA	tipetik@gmail.com	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Musa DEMİRKAPI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz Prospektif				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:




Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Biyolojik ajan kullanan ankilozan spondilitli hastaların kas performansının izokinetik dinamometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	27/02/2015/19

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2015/34	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:09	Tarih: 06/03/2015					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekeç, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	DOÇ.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.İsmet Murat MELEK	Nöroloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Cumali GÖKÇE	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Zafer YÖNDEN	Tıbbi Biyokimya	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Fatih SEFİL	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Biyolojik ajan kullanan ankilozan spondilitli hastaların kas performansının izokinetik dinamometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması”
-----------------------	---

ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	27/02/2015/19
----------------------------	---------------

Av.Süleyman TENEKECİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E <input type="checkbox"/>	H ✓	Katılmadı
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓	H <input type="checkbox"/>	<i>YCB</i>
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E <input type="checkbox"/>	H ✓	Katılmadı
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓	H <input type="checkbox"/>	<i>ME</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı :Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

SAVAŞ



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BÜRO : Etik Kurul Sekreterliği
SAYI : 4298783/050 61
KONU : Etik Kurul

14/06/2016

Sayın

Dr.Musa DEMİRKAPI
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

Kurulumuzun, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Musa DEMİRKAPI'nın "Biyolojik ajan kullanan ankilozan spondilitli hastaların kas performansının izokinetik dinamometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması" isimli çalışmasının adının "Biyolojik ajan kullanılması planlanan ankilozan spondilit hastalarının kas performansının izokinetik dinamometre ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında değerlendirilmesi, sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması" olarak değiştirilmesi ile ilgili aldığı 09/06/2016 tarih ve 15 nolu karar aşağıya çıkartılmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr.Nazan SAYAŞ
Etik Kurul Başkanı

KARAR 15-MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Musa DEMİRKAPI'nın "Biyolojik ajan kullanan ankilozan spondilitli hastaların kas performansının izokinetik dinamometre ile değerlendirilmesi ve sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması" isimli çalışmasının isminin değiştirilmesi ile ilgili vermiş olduğu 05/05/2016 tarihli dilekçesi görüşülmüş olup çalışmanın adının "Biyolojik ajan kullanılması planlanan ankilozan spondilit hastalarının kas performansının izokinetik dinamometre ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayında değerlendirilmesi, sonuçların hastalık aktivite düzeyi ile karşılaştırılması" olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.