

# Ankilozan Spondilitte MEFV Mutasyonu Varlığında Klinik, Yaşam Kalitesi ve Depresyonun Değerlendirilmesi

## Evaluation of Clinical Findings, Quality of Life and Depression in Ankylosing Spondylitis Patients with MEFV Mutation

Dilek DURMUŞ, Gamze ALAYLI, Kıvanç CENGİZ, Hasan BAĞCI\*, Yeşim AKYOL, İlker İLHANLI, Ferhan CANTÜRK  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve \*Genetik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, MEFV gen mutasyonu pozitif olan Ankilozan Spondilit'li (AS) hastalarla, negatif olan AS'lıların arasında klinik ve yaşam kalitesi açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 55 hasta alındı. Hastalar MEFV mutasyonu negatif olanlar (Grup I) ve pozitif olanlar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ağrı; istirahat ve aktivite halinde değerlendirilen Visual Analog Skala (VAS) ile, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kapasite Bath Ankilozan Spondilit aktivite indeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI) ölçümleriyle, yaşam kalitesi ve depresyon; SF-36 ve Beck Depresyon Skalasıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup I'de 32 (E/K= 28/4), grup II'de 23 (E/K=18/5) hasta yer aldı. İstirahat VAS, aktivite VAS, BASDAI ve BASFI değerleri grup II'de anlamlı yüksekti ( $p<0,01$ ). Her iki grup yaşam kalitesi ve depresyon açısından karşılaştırıldığında sosyal fonksiyon haricinde tüm değerler grup II'de anlamlı düşük bulundu. İstirahat VAS, aktivite VAS, BASDAI, BASFI ve hastalık süresi ile yaşam kalitesi parametreleri ve depresyon arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Grup II'de 8 hastada E148Q mutasyonu, 8 hastada M694V mutasyonu, 3 hastada M680I mutasyonu, 2 hastada V726A mutasyonu, 1 hastada M694V/M680I mutasyonu, 1 hastada M694V/E148Q mutasyonu bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, MEFV gen mutasyonu taşıyan AS'lıların klinik parametreleri ve yaşam kaliteleri daha kötü olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların daha erken tespit edilmeleri, ona göre tedavilerinin planlanması ve izlenmelerinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54:148-51.*

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, MEFV mutasyonu, yaşam kalitesi

### Summary

**Objective:** The aim of this study is to compare MEFV gene mutation carrier Ankylosing Spondylitis (AS) patients with non-carrier AS patients with respect to clinical findings and quality of life (QOL) measures.

**Materials and Methods:** Fifty-five AS patients fulfilled the modified New York criteria were enrolled in the study. Patients were grouped as MEFV gene mutation negative patients (Group I) and MEFV gene mutation positive patients (Group II). Visual analogue scale (VAS) was used to assess the activity pain and pain at rest. Disease activity and functional capacity of patients were evaluated by using Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). QOL and depression was assessed by using Short Form 36 (SF-36) and Beck Depression Inventory (BDI) respectively.

**Results:** Thirty-two patients (28 males, 4 females) were in group I and 23 patients (18 males, 5 females) were in group II. VAS for pain at rest, VAS for activity pain, BASDAI and BASFI scores of group II was significantly higher than those of group I ( $p<0.01$ ). When two groups were compared for SF-36 subscales and BDI scores, except social function, all scores were significantly lower in group II. VAS for pain at rest, VAS for activity pain, BASDAI scores, BASFI scores and duration of disease was significantly correlated with BDI scores and all SF-36 subscales ( $p<0.0001$ ). The MEFV mutations determined in group II patients were E148Q in 8 patients, M694V in 8 patients, M680I in three patients, V726A in two patients, M694V/M680I in one patient, M694V/E148Q in one patient.

**Conclusion:** In our study, we found that clinical findings and QOL are worse at MEFV gene mutation carrier AS patients. In conclusion we think that it is beneficial to diagnose these patients earlier, plan and maintain the treatment according to this condition. *Turk J Phys Med Rehab 2008;54:148-51.*

**Key Words:** Ankylosing spondylitis, MEFV mutation, quality of life

## Giriş

Ankilozan Spondilit (AS) yaşam kalitesinde azalma, sağlık durumu ve çalışma kapasitesinde bozulmaya neden olan, eklem ve entezislerin enflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Hastalığın patogeneğinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin birlikte rol oynadıkları düşünülmektedir. Sakroiliit, spondilit ve artrit hastalığın önemli bulgularındandır. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ise otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, plörit ve sinovit atakları ile karakterize genetik bir hastalıktır. AAA'dan sorumlu MEFV gen mutasyonlarının klinik ve subklinik enflamasyonu arttırdığı ve romatoid artrit (RA) ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda hastalık seyrini etkilediği gösterilmiştir (2,3). Son literatürlerde AAA'ya neden MEFV mutasyonu pozitif AS'lı bazı vakalar bildirilmiştir (2,4,5).

Yaşam kalitesi dinamik, göreceli ve değişken soyut bir kavram olup bir bütün olarak yaşamın subjektif olarak değerlendirilmesi ya da bireyin o andaki fonksiyon düzeyine göre ne algıladığının gösterilmesidir. Genel olarak hastalığın fiziksel olumsuzlukları ile ilgili fiziksel, ekonomik, sosyal ve duygusal faktörleri içerir (6).

AS'lı olgularda ağrı, tutukluluk ve fiziksel kısıtlılık hastalığın başlıca yakınmasını oluşturmaktadır. Bu hastalarda fonksiyonel güçsüzlük, hastalık semptomlarının belirginleşmesi ve fiziksel iyilik halinin bozulması tedaviye uyumu zorlaştırır ve çeşitli psikolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olur. Bu da bireyin yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlanır (7-9).

Bu çalışmada bizim amacımız, MEFV mutasyonunun klinik enflamasyonu artıracağı bilgisinden yararlanarak, MEFV mutasyonu pozitif olan AS'lı vakalarla negatif olan AS'lı vakalar arasında klinik, yaşam kalitesi ve depresyon açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümüne başvuran Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 55 hasta alındı. Hastalar MEFV mutasyonu negatif olanlar (Grup I) ve pozitif olanlar (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik veri olarak, hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı kaydedildi. AAA, amiloidoz kliniği olanlar ve biyolojik ajan kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Grup I'de 32 hastanın 21 tanesi nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve salazopirin (SLZ), 11 tanesi NSAİİ, SLZ ve metotreksat(MTX) kullanırken, grup II'de 23 hastanın 15 tanesi NSAİİ ve SLZ, 8 tanesi NSAİİ, SLZ ve MTX kullanıyordu. Hastaların bir tanesi hariç hepsinin HLA B27'si pozitif olarak saptandı.

### Genetik Analiz

Tüm hastalardan 5 ml kan örneği alındı. Bu örneklerdeki DNA incelemesi Miller tarafından tanımlanan yöntemle yapıldı (10). Hastalarda 12 yaygın MEFV gen mutasyonu (E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H) Strip Assay tekniği kullanılarak değerlendirildi (11).

### Klinik Değerlendirme

Hastaların ağrısı, Visual Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Ağrı, istirahat ve aktivite halindeyken ayrı ayrı sorgulandı. Fonksiyonel performans, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ile (12), hastalık aktivitesini Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ile değerlendirildi. BASDAİ değerleri 4 ve üzerinde olan hastalar aktif olarak kabul edildi (13).

Hastaların yaşam kalitesi, Short-Form 36 (SF-36) ile değerlendirildi. SF-36 güvenilir bir yaşam skalasıdır. Fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rolde kısıtlılık, emosyonel rolde kısıtlılık, mental sağlık, enerji, ağrı ve genel sağlık parametrelerini içermektedir. Değerlendirmesi 0 ile 100 puan üzerinden yapılmaktadır. Düşük puanlar zayıf performans olarak değerlendirilmektedir (14,15). Depresyon ise Beck depresyon skalası (BDI) ile ölçüldü (16). Bu ölçümler açısından her iki grup karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için aritmetik ortalama ve standart sapma kullanıldı. İstirahat VAS, aktivite VAS, BASFI ve hastalık süresi ile yaşam kalitesi (fiziksel fonksiyon, fiziksel işlev, emosyonel rol, sosyal fonksiyon, mental sağlık, zindelik, ağrı, genel sağlık) ve depresyon arasındaki ilişki her iki grubun toplamında Pearson ve Spearman korelasyon (normal dağılıma uygunluğuna göre) testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. MEFV mutasyonu pozitif olan AS'lılarla negatif olan AS'lılar arasındaki klinik ve yaşam kalitesi normal dağılıma uymayan değerler için (aktivite VAS, fiziksel işlev, fiziksel fonksiyon ve emosyonel rol) Mann-Whitney U testi ile normal dağılıma uyan değerler için student-t testi ile karşılaştırıldı. Her iki grubun ilaç kullanımı ve BASDAİ açısından fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi skorlarını başlangıç yaşı ve hastalık süresinin etkileyebileceği düşünüldüğünde yaşam kalitesi skorları MEFV mutasyonu pozitif ve negatif olan gruplara göre karşılaştırılırken başlangıç yaşı ve hastalık süresini kontrol etmek için kovaryans analizi yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Grup I'de 32 (Erkek/Kadın=28/4), grup II'de 23 (Erkek/Kadın=18/5) hasta yer aldı. Grup I ve II'nin yaş ortalaması ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri sırasıyla 38,09±10,47 yıl, 26,21±4,14 kg/m<sup>2</sup>; 37,82±9,87 yıl, 25,21±4,69 kg/m<sup>2</sup> idi (p>0,05). Hastalık süresi grup I'de 10,78±7,90 yıl, grup II'de 14,52±9,18 yıl idi (p>0,05) (Tablo 1). Grup II'de 8 hastada E148Q mutasyonu, 8 hastada M694V mutasyonu, 3 hastada M680I mutasyonu, 2 hastada V726A mutasyonu, 1 hastada M694V/M680I mutasyonu, 1 hastada M694V/E148Q mutasyonu saptandı.

Her iki grup arasında ilaç kullanımı açısından fark görülmedi (p>0,05). Grup I'de 4 aktif (%12,5), 28 (%87,5) aktif olmayan hasta; grup II'de 4 (%17,4) aktif, 19 (%82,6) aktif olmayan hasta vardı. İki grup arasında BASDAİ açısından istatistiksel olarak fark görülmedi (p>0,05, OR:1,47 %CI: 0,32-6,62).

İstirahat VAS, Aktivite VAS ve BASDAİ değerleri grup II'de grup I'e göre anlamlı şekilde farklıydı (p<0,01) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

	Grup I n=32 Ortalama±SS	Grup II n=23 Ortalama±SS	p
Yaş (yıl)	38,09±10,47	37,82±9,87	p>0,05
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,21±4,14	25,21±4,69	p>0,05
Hastalık süresi (yıl)	10,78±7,90	14,52±9,18	p>0,05
Hastalık başlangıç yaşı	27,31±7,51	23,30±6,23	P<0,05

Her iki grup yaşam kalitesi (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel işlev, emosyonel rol, mental sağlık, zindelik, ağrı, genel sağlık) ve depresyon açısından karşılaştırıldığında sosyal fonksiyon haricinde tüm değerler grup II'de anlamlı düşük bulundu (Tablo 2).

Başlangıç yaşı ve hastalık süresinin yaşam kalitesi parametreleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde, başlangıç yaşının yaşam kalitesi üzerine etkisinin olmadığı ( $p>0,05$ ), hastalık süresinin ağrı dışındaki tüm yaşam kalitesi parametreleri (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel işlev, emosyonel rol, mental sağlık, zindelik, ağrı, genel sağlık) üzerine etkisinin olduğu tespit edildi (sırasıyla;  $p<0,0001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Bu etki açısından iki grup karşılaştırıldığında, mental sağlık ve zinde-

lik dışında fark görülmedi (sırasıyla,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ).

İstirahat VAS, aktivite VAS, BASFİ ve hastalık süresi ile yaşam kalitesi (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel işlev, emosyonel rol, mental sağlık, zindelik, ağrı, genel sağlık) ve depresyon arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,0001$ ) (Tablo 3).

## Tartışma

Ailevi Akdeniz Ateşinden sorumlu genin 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV (marenostin) geni olduğu gösterilmiştir. MEFV geni pyrin ya da marenostin olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Pyrin, nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan düzenleyici bir proteindir. AAA'da pyrindeki mutasyon sonucu, nötrofil aktivasyonundaki düzen bozulmakta ve nötrofil aktivasyonu kolaylaşmaktadır (2-4). C5a kompleman kaynaklı önemli bir enflamatuvar modülatördür. Nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eden bir proteindir. Pyrin molekülünün C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutarak enflamatuvar yanıtların baskılanmasında rol aldığı bilinmektedir. MEFV genindeki mutasyona bağlı oluşan pyrin disfonksiyonu sonucu C5a inhibitör seviyesi düşmekte ve enflamatuvar yanıtın azaltılması zorlaşmaktadır. Son literatürlerde MEFV geni pozitif olan hastalıklarda enflamasyonun daha arttığı ve hastalığın daha şiddetli seyredebileceği ile ilişkili veriler yer almaktadır (2,4,5).

RA'lı hastalarda MEFV mutasyonunun hastalık aktivitesi ve enflamasyon üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, MEFV mutasyonu pozitif olan RA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin ve enflamasyonun arttığı görülmüştür (3). MEFV mutasyonu varlığının RA'da hastalığın şiddetini nasıl artırdığı tam olarak bilinmese de bunun pyrin fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmanın sonucunda AAA'ya sebep olarak bilinen MEFV mutasyonlarının otoimmün hastalıklar için prognostik bir önem taşıyabileceği söylenmiştir (2-4).

Tablo 2. Hastaların klinik parametrelerinin karşılaştırılması.

		Grup I n=32	Grup II n=23	
İstirahat VAS	Mean±SS	3,28±2,30	4,95±2,24	<0,05
BASFİ	Mean±SS	2,25±2,45	4,08±2,75	<0,01
Aktivite VAS	Med (min-maks)	2,0 (0-8)	4,0 (0-8)	<0,01
Fiziksel fonksiyon	Med (min-maks)	0,77 (0-1)	0,65 (0-1)	<0,05
Fiziksel işlev	Med (min-maks)	0,70 (0-1)	0,45 (0-1)	<0,05
Emosyonel rol	Med(min-maks)	0,70 (0-1)	0,55 (0-1)	<0,05
Sosyal fonksiyon	Mean±SS	0,70±0,18	0,64±0,17	>0,05
Mental sağlık	Mean±SS	0,70±0,15	0,57±0,19	<0,01
Zindelik	Mean±SS	0,68±0,16	0,55±0,18	<0,01
Ağrı	Mean±SS	0,70±0,20	0,57±0,21	<0,05
Genel sağlık	Mean±SS	0,62±0,23	0,48±0,23	<0,05
Beck Depresyon	Mean±SS	8,75±4,12	11,95±5,16	<0,05

Tablo 3. Klinik parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki korelasyonlar.

		İstirahat VAS	Aktivite VAS	Hastalık süresi	BASFİ
Fiziksel fonksiyon	r	-0,446	-0,529	-0,554	-0,695
	p	P<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Sosyal fonksiyon	r	-0,470	-0,369	-0,372	-0,545
	p	p<0,001	P<0,01	P<0,01	p<0,001
Fiziksel işlev	r	-0,383	-0,499	-0,458	-0,551
	p	P<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Emosyonel rol	r	-0,343	-0,439	-0,418	-0,509
	p	P<0,05	P<0,01	P<0,01	p<0,001
Mental sağlık	r	-0,400	-0,344	-0,422	-0,534
	p	P<0,01	P<0,05	P<0,01	p<0,001
Zindelik	r	-0,421	-0,405	-0,474	-0,598
	p	P<0,01	P<0,01	p<0,001	p<0,001
Ağrı	r	-0,564	-0,555	-0,329	-0,567
	p	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001
Genel sağlık	r	-0,465	-0,432	-0,420	-0,517
	p	p<0,001	P<0,01	P<0,01	p<0,001
Beck Depresyon	r	0,477	0,462	0,455	0,635
	p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Bu çalışmaya dahil edilen MEFV geni negatif AS ve MEFV geni pozitif AS'lular arasında fiziksel kısıtlılık, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından farklılıklar tespit edilmiştir. Hastaların BASDAİ ile değerlendirilen hastalık aktivite düzeyleri açısından iki grup arasında fark olmadığı için çalışmamızın sonucunda, MEFV geni pozitif AS'luların negatif olanlarla karşılaştırıldığında fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi açısından daha ilerlemiş hastalık düzeyinde olduğunu söyleyebiliriz. Bu bilgi literatürlerdeki MEFV geni mutasyonu varlığının enflamasyonu artırdığı bilgisiyyle korelasyon göstermektedir. Fakat bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastalık aktivite göstergeleri olan ESR, CRP, IgA düzeylerinin ve sakroiliak MRG yönteminin hastalarda değerlendirilmemiş olmasıdır.

Yaşam kalitesi öznel bir ölçüttür. Sadece semptomları değil, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma gibi hastalara ait sonuçları da içerir (17). AS'da hastalığın etkisi fiziksel fonksiyon, psikolojik iyilik hali ve sosyal ilişkiler gibi çok boyutlu, geniş bir kategoriyi içermektedir. Ankilozan Spondilit Çalışma Grubu (ASAS) AS'lı hastaları değerlendirme alanları içine ağrı, tutukluk, fonksiyon, total iyilik hali, spinal mobiliteyi almıştır (18,19). Barkham ve ark (20), AS'lı hastalarda hastalık aktivitesi arttıkça fonksiyonel bozukluğun arttığını ve yaşam kalitesi düzeyinin düştüğünü gözlemlemiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, fonksiyonel indeksi düşük olan hastalarda yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur (21,22). Bizim çalışmamızda, hastalık aktivitesi ve hastaların fonksiyonu arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürlerle benzerdir (21-23).

SF-36, 36 maddeden oluşan ve geniş açılı ölçüm olanağı sağlayan bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Araştırmamızda AS hastalarında SF-36 yaşam kalitesi ölçütü sonucuna göre en yüksek puanı sosyal fonksiyon almıştır. En düşük skorlar mental ve psikojenik komponentlerde gözlenmiştir. Bu sonuç, hastalığın sosyal fonksiyonu daha az, psikojenik komponentleri ise daha çok etkilediğini göstermektedir. AS'lı hastalarda yapılmış diğer çalışmalar da sosyal fonksiyonun diğerlerine göre daha az etkilendiğini belirtmektedir (6).

AS'lı hastaların total iyilik hali değerlendirmeleri birçok değişkenden etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalarda ağrı ve enflamasyon süresi uzadıkça disabilite ve deformite gelişme riskinin de arttığı, çalışma gücünün azaldığı gösterilmiştir (1-3). Bizim çalışmamızda iki grup arasında hastalık süresi açısından fark yoktu. Başlangıç yaşının ikinci grupta daha düşük olmasının yaşam kalitesini etkilemediğini fakat hastalık süresinin yaşam kalitesini etkilediğini bulduk. Bu etkinin sonuçlarını değerlendirdiğimizde yaşam kalitesinin birkaç parametresi dışında iki grup arasında fark olmadığını tespit ettik. Bu da bize çalışmamızın hastalık aktivitesini değerlendirme yönünden kısıtlılıkları olmakla birlikte MEFV mutasyonunun grup II'deki hastaların yaşam kalitesinin daha kötü olmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Birçok romatolojik hastalık için yaşam kalitelerine bakılmıştır. Fakat AS ve MEFV mutasyonu birlikteliği yeni araştırılan bir konu olduğundan dolayı bu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda, MEFV mutasyonunun AS hastalığının gidişini olumsuz etkileyebileceği ve yaşam kalitesini belirgin olarak azaltabileceği tespit edilmiştir. Bu mutasyonu taşıyan AS'lı hastaların daha erken tespit edilmelerinin ve tedavinin ona göre planlanıp takip edilmelerinin daha yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

## Kaynaklar

1. Özgül A, Peker F, Taşkınatan MA, Tan AK, Dinçer K, Kalyon TA. Effects of Ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheum* 2006;25:168-74.
2. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Breznjak N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1009-14.
3. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, Thomopoulos K, Sidiropoulos P, Rafail S, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for Familial Mediterranean Fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: Evidence for a potential disease-modifying effect. *Dig Dis Sci* 2006;51:687-92.
4. Lachmann HJ, Şengül B, Yavuzşen TU, Booth SE, Bybee A, Gallimore JR, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45:746-50.
5. Pras M, Kastner DL. Familial Mediterranean Fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London Mosby; 1998. p. 5.23.1
6. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:815-27.
7. Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, Mackinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol* 1997;24:2145-8.
8. Hays RD, Hahn H, Marshall G. Use of the SF 36 and other health-related quality of life measures to assess persons with disabilities. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:4-9.
9. Calin A, Nakache JP, Guegen A, Zeidler H. Defining disease activity in ankylosing spondylitis is a combination of variables (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) an appropriate instrument? *Rheumatology* 1999;38:878-82.
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
11. Oberkanins C, Weinhausel A, Kriegerhauser G, Moritz A, Kury F, Haas OA. Genetic testing for familial Mediterranean fever in Austria by means of reverse-hybridization teststrips. *Clin Chem* 2003;49:1948-50.
12. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol* 2005;24:123-8.
13. Garret S, Jenkinson T, Kennedy G. A new approach to defining disease status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
14. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1077-86.
15. Ware JJ, Sherbourne CD. The MOS-36 Item Short Form Health Survey (SF-36). *Medical Care* 1992;30:473-83.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
17. Cella D, Nowinsky CJ. Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:S10-7.
18. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: structured review. *Rheumatology* 2005;44:577-86.
19. Jordan K, Haywood KL, Dziedzic K, Garratt AM, Jones PW, Ong BN, et al. Assessment of the 3-dimensional Fastrak measurement system in measuring range of motion in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2207-15.
20. Barkham N, Kong KO, Tennant A, Fraser A, Hensor E, Keenan AM, et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005; 44:1277-81.
21. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barça N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:121-6.
22. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical Function and Health-Related Quality of life of Spanish patients with Ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheum* 2003;49:483-7.
23. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999;12:247-55.