

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTİ-TNF TEDAVİYE GEÇİŞİ
İŞARET EDECEK OLASI FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih TAY

SAMSUN-2016

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ANTi-TNF TEDAVİYE GEÇİŞİ
İŞARET EDECEK OLASI FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH TAY

DANIŞMAN

DOÇ.DR. METİN ÖZGEN

SAMSUN2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi, deneyim ve hoŐgörösünden faydalandığım her daim sıcak ağabeyi yakınlığı gösteren tez danıŐmanım **Doç. Dr. Metin ÖZGEN** 'e, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Levent ALTINTOP** başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan değerli hocalarıma, eğitimime katkısı olan tüm uzmanlarıma, birlikte çalıŐmaktan zevk aldığım ve iŐ yükümüzü paylaŐtıđımız başta **Dr. Özcan GÜL** olmak üzere asistan arkadaşlarıma, desteğini üzerimden esirgemeyen sevgili eŐim **Seher** 'e ve tabi ki canım **annem, babam, ağabeyim ve kız kardeŐlerime,**

TeŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih TAY

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII-VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1.1 Spondiloartropati sınıflamasında kullanılan Amor sınıflama ölçütleri.....	2
2.1.2 Spondiloartropatiler için ESSG sınıflama kriterleri.....	3
2.1.3 Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kıstasları.....	4
2.1.4 AS tanısında MR görüntüleme.....	4
2.1.5 Aksiyal SpA’da tanımlanan tipik sakroilyak eklem MR değişiklikleri.....	5
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Cinsiyet ve Yaş.....	6
2.4. Klinik Belirtiler.....	6
2.5. Kas ve İskelet tutulumu.....	6
2.5.1 ASAS 'a göre inflamatuvar bel ağrısı kriterleri.....	7
2.6. İskelet dışı tutulumlar.....	7
2.6.1. Göz tutulumu.....	7
2.6.2. Kardiyovasküler sistem tutulumu.....	7
2.6.3. Solunum sistemi tutulumu.....	7
2.6.4. Renal tutulum.....	8
2.6.5. Nörolojik tutulum.....	8
2.6.6. Gastrointestinal tutulum.....	8
2.7. Etyopatogenez.....	10
2.8. Ankilozan spondilitte güncel farmakolojik tedavi.....	11
2.8.1. ASAS / EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri.....	11
2.8.2. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ).....	12
2.8.3. Kortikosteroidler.....	13

2.8.5. Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	13
2.8.6. Spondiloartritlerde biyolojik tedaviler.....	14
2.9. Non Farmakolojik Yaklaşım.....	15
2.9.1 Egzersiz, Fizyoterapi ve Eğitim.....	15
2.9.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1 Hasta seçimi.....	17
3.2 Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	17
3.3. İstatistiksel analiz	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	22
KAYNAKLAR.....	25

KISALTMALAR

- ABY:** Akut Böbrek Yetmezliği
Anti-TNF- α Tümör nekrozis faktör alfa bloker
AS Ankilozan spondilit
ASAS: ASesment of Ankylosing Spondylitis
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity score
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BT: Bilgisayarlı Tomografi
COX 1-2: Siklooksijenaz-1-2
CRP: C-reaktif protein
DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG: European Spondyloarthritis Study Group
HLA-B27: Human lökosit antijen B27
İBA: İnflamatuvar Bel Ağrısı
İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Modifiye NY: Modifiye New York
MTX: Metotreksat
SOAİİ: Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaç
PPD: Pürifiye protein derivesi
ReA: Reaktif Artrit
RA: Romatoid Artrit
RF: Romatoid Faktör
SpA: Spondiloartropati
SSZ: Sulfasalazin
TİN: Tübulo İnterstisyel Nefrit
TNF- α Tümör nekrozis faktör alfa
US: Ultrasonografi

TABLolar

Tablo 1 : Spondiloartropati sınıflamasında kullanılan Amor sınıflama ölçütleri

Tablo 2: Spondiloartropatiler için ESSG sınıflama kriterleri

Tablo 3: Aksiyal SpA'da tanımlanan tipik sakroiliyak eklem MR değişiklikleri

Tablo 4. ASAS 'a göre inflamatuvar bel ağrısı kriterleri

Tablo 5. ASAS / EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri

Tablo 6. Hastaların bazı tanımlayıcı ve AS ile ilgili özellikleri

Tablo 7. Anti- TNF tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 8. Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastalar arasında güncel ve takip süresince en yüksek hastalık aktivite düzeyinin dağılımı

ŞEKİLLER

Şekil 1. Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Şekil 2. ASDAS hesaplama

Şekil 3. BASDAI skora

Şekil 4. BASFI skora

ÖZET

Giriş: Ankilozan spondilit (AS) başlıca sakroiliak eklemlerin ve omurganın tutulumu ile karakterize kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Vertebra ve paravertebral ligamentlerin tutulumuna bağlı olarak bel ve omurga ağrısı ve aksiyel hareketlerde kısıtlanma görülür. İleri dönemde hastaların %30 kadarında kifoz gelişmektedir. Günümüzde Anti-TNF ilaçlar AS tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Her ne kadar radyolojik progresyonu önlediğine dair kanıtlar olmasa da hastalık aktivite skorunda, fonksiyonel indekste ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeler sağlamaktadır. AS hastalarında, anti-TNF tedavi gereksinimini belirleyen faktörlerin bilinmesi daha iyi tedavi ve daha az komplikasyon ile ilişkili olacaktır. Bu çalışmanın amacı, AS' li hastalarda Anti-TNF tedaviye geçişi işaret edecek olası faktörlerin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD, Romatoloji Bilim dalı'na Ocak 2012-Haziran 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir. Çalışmaya, ASAS sınıflama kriterlerine göre AS tanısı almış ve takip edilmekte olan, yaşları 15-68 arasında değişen, 86 kadın (%51.2) ve 82 erkek (%48.8) olmak üzere toplam 168 AS hastası dahil edildi. Hastalar anti-TNF kullanımlarına göre başlıca iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Anti-TNF kullanan ve kullanmayan iki grup arasında takip süresince en yüksek BASDAI skoru ve CRP değeri ile son başvurudan sonra geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). BASFI skoru ve ESH açısından ise gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Erkek cinsiyet, üveit, tanıda gecikme, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, hastalık aktivite ve fonksiyonel indeks ölçekleri BASDAI ve BASFI'de artış anti-TNF gereksinimini işaret eden belirteçlerdir. Bu belirteçlerin aynı zamanda hastalık progresyonunu da işaret ettiği bilinmektedir. Ek olarak, hastaların güncel durum değerlerinde anti-TNF tedavi almayanlarla anlamlı fark olması, anti-TNF tedavinin başarısını işaret ediyor gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Anti-TNF tedavi, BASDAI ve BASFI

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease that mainly characterized by sacroiliac joint and spine involvement. Depending on the spine and paravertebral ligaments involvement, patients may experience spine and back pain and axial movement restriction. In the advanced stages 30% of patients develop kyphosis. Today anti-TNF drugs has an important place in the treatment of AS. Although there is no clear evidence that any of these agent prevent the radiologic progression, anti-TNF drugs provide significant improvements in the disease activity score, functional index and quality of life. In AS patients, knowledge of the factors that determine the need for anti-TNF treatment will be associated with fewer complication sand better treatment. The purpose of this study is to investigate the possible factors which willmark the transition to the anti-TNF therapy in AS patients.

Material - Method: This study was conducted in the Rheumatology division of the Internal medicine department of the Ondokuz Mayıs University of Medicine hospital between January 2012 - June 2015. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ondokuz Mayıs University. A total of 168 patients, who were diagnosed as AS according to the ASAS classification criteria, were enrolled in this study. There were 86 women (51.2%) and 82 men (48.8%), aged between 15-68. Patients were divided into two groups according to their use of anti-TNF drug.

Results: There was statistically significant differences during the follow-upperiod in the time elapsed after last hospital admission, highest BASDAI scores, and CRP levels between the two groups of anti-TNF drug users and non-users ($p < 0.05$). There were no significant difference between the groups in terms of ESR and highest BASFI scores.

Conclusion: As a result, male gender, uveitis, delay in diagnosis, elevations in sedimentationan CRP levels, increase in disease activity and functional indexes such as BASDAI and BASFI scores shows the need for anti-TNF drug use. These markers are also known to indicate the progression of the disease. In addition, the presence of significant difference in the current state values of the patients in anti-TNF drug users compared to non-users, seem to indicate the success of anti-TNF therapy.

Key words:Ankylosing spondylitis, Anti-TNF treatment, BASDAI and BASFI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1. Spondiloartritler ve Ankilozan Sondilit

1.1. Tanım:

AS spondiloartropatiler (SpA) grubu hastalıkları arasında yer alır. Bu grubun diğer üyeleri reaktif artrit, psöriyatik artrit, juvenil spondiloartropati ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatidir(Park, Hrycaj et al. 2013).

AS başlıca sakroiliak eklemlerin ve omurganın tutulumu ile karakterize kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Prevalansı ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmekle beraber en sık görülen romatizmal inflamatuvar hastalıklardan biri olduğu kabul edilmektedir. Sakroileitle, vertebral ve paravertebral ligamentlerin tutulumuna bağlı olarak bel ve omurga ağrısı, aksiyel hareketlerde kısıtlanma ve ileri dönemde kifoz gelişmektedir. Bu yakınma ve bulgular aynı zamanda hastalığın ana morbiditelerdir(Sieper, Braun et al. 2002).

Esas olarak omurga hareketini etkileyerek fonksiyonel kayıplara neden olur. Omurga ve eklemlerdeki inflamasyon ve ağrı; hastalarda fiziksel aktivitede azalma, yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ve strese yol açmaktadır(Geissner 1990). Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması, periferik artrit ve kalça eklem tutulumu hastalığı olumsuz yönde etkilemektedir. Çevresel faktörlerin de hastalığın üzerinde etkisi vardır. Sigara içimi, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyo ekonomik düzey gibi faktörler hastalığı olumsuz etkilemektedir(Ruof and Stucki 1999). Ankilozan spondilite bağlı kifoz gelişimi ileri dönemde ve hastaların ancak %30 kadarında gelişmektedir(Sieper, Braun et al. 2002). Klinik spektrumun en kötü tarafı böyle olmakla birlikte, diğer ucunda da kifoz gelişmesi uzak olasılık olan ve ağrıları için aralıklı SOAİİ kullanımı ile yaşam kalitesi düzelebilecek hastaların olduğu unutulmamalıdır(Braun, Van Den Berg et al. 2011).

AS Tanısı:

AS tanısında önce 1984 yılında kullanıma giren modifiye New York (NY) kriterleri kullanıldı(Linden, Valkenburg et al. 1984).

Bu kriterlere göre kesin tanı için direkt grafide en az çift taraflı evre 2 veya tek taraflı evre 3 sakroileite ihtiyaç vardır. Direkt grafi ile inflamasyon değil, skleroz ve erozyon gibi yerleşmiş yapısal değişiklikler tespit edilebilir. Bu durum tanı koymada

oldukça önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çünkü bel ağrısı başlangıcından radyografik sakroileit gelişimine dek geçen süre yıllar alabilmektedir.

Ek olarak bu kriterlerde SpA grubu hastalıklara ilişkin eklem tutulumu, daktilit, üveit vb. gibi tipik klinik bulgular yer almamaktadır. Dahası, 1970'li yıllardan beri AS ile ilişkisi bulunan HLA-B27 antijeni de bu sınıflamada bulunmamaktadır. Modifiye NY kriterlerindeki bu eksiklikler 1990'lı yılların başında SpA tanımlamasında kullanılan Amor (Tablo 1) ve ESSG (European Spondyloarthritis Study Group Tablo2) kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır(Amor, Dougados et al. 1990, Dougados, Linden et al. 1991).

Tablo 1: Spondiloartropati sınıflamasında kullanılan Amor sınıflama ölçütleri(Amor, Dougados et al. 1990)

Parametre	Skor*
1. Lomber veya dorsal bölgede gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Gluteal ağrı (yer değiştiren gluteal ağrı)	1 (2)
4. Daktilit	2
5. Topuk ağrısı veya başka bir bölgede entesit	2
6. Akut anterior üveit	2
7. Artrit başlangıcından önceki bir ay içerisinde akut diyare	1
8. Psöriyazis, balanit, veya inflamatuvar barsak hastalığı	1
9. Sakroiliit (bilateral grade 2 veya tek taraflı grade 3)	3
10. HLA B27 antijen pozitifliği ve/veya ailede AS öyküsü	2
11. NSAİİ başladıktan sonra 48 saat içinde ağrıda düzelme veya kestikten kısa süre sonra ağrının artması	2

*Toplam skor ≥ 6 olması, hastanın SpA olduğunu düşündürür.

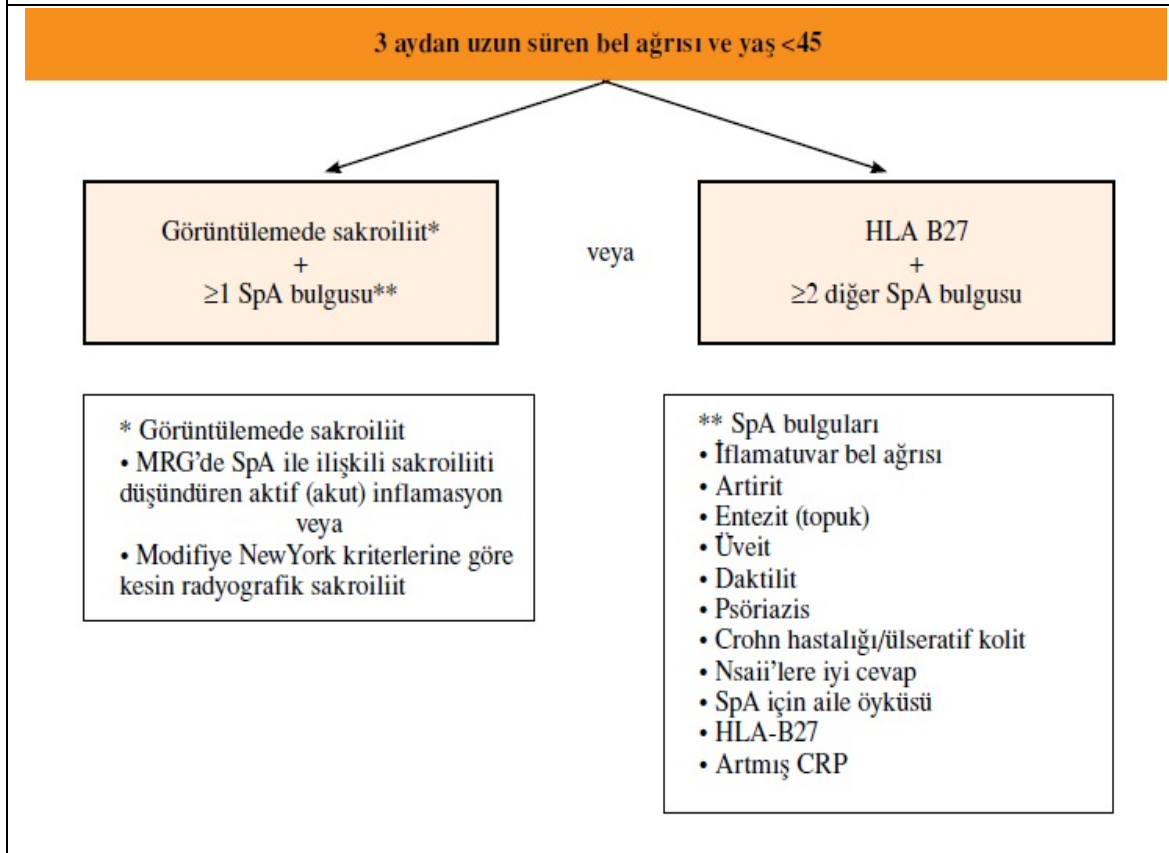
Tablo 2: Spondiloartropatiler için ESSG sınıflama kriterleri(Dougados, Linden et al. 1991)

ESSG-Sınıflama Kriterleri (European Spondylarthropathy Study Group-Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)		
İnflamatuvar Bel Ağrısı	veya	Sinovit <ul style="list-style-type: none">• asimetrik veya• ağırlıklı olarak alt ekstremitede
artı aşağıdakilerden bir tanesi:		
<ul style="list-style-type: none">• Entezit (topuk)• Pozitif aile öyküsü• Psöriyazis• Crohn hastalığı, ülseratif kolit• Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare• Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında gezici değişebilen)• Sakroiliit		

Mevcut sınıflama kriterlerinin erken hastaları yakalamadaki başarısızlıkları uzmanları yeni bir arayışa yönlendirmiştir. Bu amaçla ASAS (ASsesment of Ankylosing Spondilitis) grubu hastalığı sınıflandırmada ESSG ve Amor'dan farklı yeni bir kriter seti geliştirmiştir.

Burada kronik inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olan 45 yaş altı kişiler klinik (HLA-B27 pozitifliği) veya görüntüleme (MR pozitifliği veya direkt grafide sakroileit) kollarından birini karşılar ve ilave SpA bulgularına sahiplerse aksiyal SpA olarak sınıflandırılmaktadırlar. Aksiyal SpA hastalarında bu ölçütlerin duyarlılığı %82.9, özgüllüğü de %84.4 olarak rapor edilmiştir(Rudwaleit, Landewe et al. 2009). Sonuç olarak yeni ASAS SpA sınıflama kriterlerinin sunduğu en önemli avantaj erken hastalık dönemini daha iyi tanımlanmasıdır.(Sieper, Rudwaleit et al. 2009) (Şekil-1)

Şekil-1: Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri(Rudwaleit, Landewe et al. 2009).



2.1.4. AS tanısında MR görüntüleme:

Daha önce de değinildiği üzere MR incelemesi aksiyal SpA hastalığı tanısında erken evre değişiklikleri göstermede oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır. MR inceleme sadece inflamatuvar değişiklikleri göstermekle kalmaz aynı zamanda kronik değişiklikleri de tanımlamaya yardımcı olur(Rudwaleit, Jurik et al. 2009). (Tablo-3)

MR kullanımı ile sadece sakroiliyak eklemler değil aynı zamanda omurgadaki değişiklikler de gözlenebilir hale gelmiştir. Yapılan çalışmalarda SpA hastalarında sakroiliyak eklem dışında en sık etkilenen bölgenin torasik omurga olduğu ortaya konmuştur.(Weber, Ostergaard et al. 2011, Weber and Maksymowych 2013)

Tablo 3: Aksiyal SpA’da tanımlanan tipik sakroiliyak eklem MR değışiklikleri (Rudwaleit, Jurik et al. 2009)

Aktif inflamatuvar lezyonlar	Kronik İnflamatuvar lezyonlar
Kemik iliđi ödemi/osteit	Skleroz
Kapsulit	Erozyon
Sinovit	Yağlı değışiklikler
Entezit	Köprüleşme/ankiloz

2.2. Epidemiyoloji:

AS genellikle hayatın üçüncü dekatında başlayan, yaklaşık %80’inde 30 yaşından önce ilk semptomları ortaya çıkan bir hastalıktır (Feldtkeller, Bruckel et al. 2000).

Populasyonda HLA-B27 prevalansı ile AS prevalansı arasında net bir korelasyon vardır. AS hastalarının %90-95’inde HLA-B27 pozitifdir (Feldtkeller, Bruckel et al. 2000). AS prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır ve Amerikalı beyazlarda %1-1.5. Alman beyazlarda %0.55, kuzey Norveç popülasyonunda ise %1.1-1.4 arasında değışir(Van der Linden, Valkenburg et al. 1984). İzmir’in Balçova ve Narlıdere bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmada araştırılan romatizmal hastalıklar arasında AS ve SpA’ da vardır. Bu çalışmada Türk toplumuna göre standardize edilmiş SpA prevalansı %1.05, AS prevalansı ise %0.49 olarak bulunmuştur(Onen, Akar et al. 2008).

Avrupa’nın daha güneyine indiğimizde, İtalya’nın merkezi bölgesinde yapılan bir genel populasyon çalışmasında ESSG kriterleri kullanılarak SpA ve AS sıklıkları sırasıyla, %1.6 ve %0.37 olarak bildirilmiştir(De Angelis, Salaffi et al. 2007).

Asya’daki AS ve SpA prevalans çalışmaları daha çok Çin’li nüfusta yapılmıştır. Çalışmaların çoğunda bildirilen AS sıklığı %0.2-0.3’dür. Geniş nüfus örneklemlerinin katılımının sağlandığı bu çalışmalarda, bazı etnik gruplarda sıklığın %0.06’ya kadar düştüğü görülmüştür(Zeng, Chen et al. 2008). Japonya’dan bildirilen AS prevalansı ise, düşük HLA-B27 sıklığı ile uyumlu olarak, %0.01’dir (Hukuda, Minami et al. 2001).

2.3. Cinsiyet ve Yaş:

Hastane kayıtlarıyla yapılan ilk çalışmalarda, AS'li hastaların cinsiyet ayrımında çok belirgin bir erkek üstünlüğü gözlenmiştir. Ancak bu raporların çoğu askeri hastane kayıtlarından gelmektedir. Populasyon çalışmaları ile AS'in erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık olduğu görülmektedir. (Zink, Braun et al. 2000). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan çalışmada ise; AS için erkek/kadın oranı 1,2 olarak bulunmuştur. SpA ise kadınlarda daha siktir (E/K=0.7) (Onen, Akar et al. 2008). Çeşitli çalışmalarda, kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı, omurga tutulumunun daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir(Braunstein, Martel et al. 1982).

2.4. Klinik Belirtiler:

2.5. Kas ve İskelet tutulumu:

AS'li hastaların yaklaşık %75'de ilk belirti bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az üç ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle ve hareketle azalmasıdır. Sabah tutukluğu üç saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ve tutukluğunu ayırt edemeyebilirler (Dalyan, Guner et al. 1999).

İnflamatuar bel ağrısının mekanik bel ağrılarından ayrımının dikkatli yapılması gerekmektedir. Bu nedenle ASAS kriterleri belirlenmiştir.(Rudwaleit, Landewe et al. 2009) (Tablo 4)

Tendonların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olan entesit, kostasternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliyak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller, topuklar gibi eklem dışı kemik yapılarda hassasiyete yol açar. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entesitis ve oligoartrit olabilir. Kostavertebral eklemler dahil olmak üzere torakal omurga tutulumu ve öksürük nedeniyle öksürükle artan, bazen plöritik tarzda sırt ve göğüs ağrısı olabilir (Dalyan, Guner et al. 1999).

Tablo 4. ASAS 'a göre inflamatuvar bel ağrısı kriterleri (>3 ay olan kronik bel ağrısı)(Rudwaleit, Landewe et al. 2009)

-Başlama yaşı < 40 yaş

-Sinsi başlangıç

-Egzersizle düzelme

-İstirahatle düzelme olmaması

-Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

İnflamatuvar bel ağrısı 5 kriterden en az 4'ü karşılandığında mevcuttur.

Hastalığın ileri dönemlerinde omurganın ilerleyici ankilozu lomber omurgada düzleşmeye, lomber lordozun kaybına ve torakal omurga kifozunu içeren kalıcı deformitelere yol açmaktadır. Kalça ve omuzlar gibi kök eklemlerin artriti hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Postural değişiklikler sonucu kalçada fleksiyon kontraktürü gelişebilmektedir(Pang SW).

2.6 İskelet dışı tutulumlar:

2.6.1 Göz tutulumu:

En sık görülen eklem dışı belirtilerden biri göz tutulumudur. Akut anterior üveit veya iritis hastaların %25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Sıklıkla bir anda tek göz etkilenir ve ataklar arasında uzun süre vardır. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon baskılanmazsa anterior kamarada birikim olur, pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur. Makuler ödem olabilir, ancak kalıcı körlük nadirdir. (Çeliker 2000).

2.6.2 Kardiyovasküler sistem tutulumu:

Kardiyak tutulum %5 oranında bildirilmiştir. Aort yetmezliği, asendan aortada aortit, atrioventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir. Nadiren mitral yetmezlik eşlik eder ve kalp yetmezliği gelişebilir(Khan ma1994,Calin A 1998).

2.6.3 Solunum Sistemi Tutulumu:

Torasik vertebraların tutulumu, kostovertebral, kostosternal ve manubriosternal eklemleri de kapsar. Bu eklemlerdeki inflamasyon özellikle öksürükle artan sırt ve

göğüs ağrısına neden olabilir. AS'nin erken dönemlerinde bile göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir (Linden S. heijde).

AS de göğüs ekspansiyonu azalır, ancak diafragmatik fonksiyonlar nedeniyle total akciğer ve vital kapasite bozulmaz. Öksürük, balgam, dispne olabilir. %1 oranında bilateral apikal pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Yıllar sonra kavitasyon olabilir.(Çeliker 2000, Doward, Spoorenberg et al. 2003)

2.6.4. Renal Tutulum:

Sekonder Amiloidoz AS'li hastalarda mortalitenin yaklaşık %12'sinden sorumlu olarak bulunmuştur. Hastalarda nefrotik sınırdaki proteinüri vardır ve renal yetmezliğe ilerleyebilir (Singh, Kumari et al. 2007).

SOAİİ kullanımına bağlı prostoglandin sentez imhibisyonu ile Renal arter vazokonstriksiyonuyla Akut Böbrek Yetmezliği (ABY), Tübulo interstisyel Nefrit (TİN) ve Renal papiller Nekroza neden olabilirler. Analjezik nefropati genellikle ileri yaş hastalarda görülür (Vilar, Cury et al. 1997).

2.6.5. Nörolojik Tutulum:

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. Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2' sinde görülür.(Çelik, Erol et al. 2013).

Kauda equina sendromu nadir görülen fakat ciddi bir geç dönem komplikasyonudur. Yavaş progresyon gösterir ve simetriktir. Bu sendroma genişlemiş kaudal sak multipl divertikülün eşlik ettiği araknoiditin neden olduğu düşünülmektedir. Lumbosakral sinir köklerinin etkilenmesiyle eyer tipi duyu kaybı, üriner-fekal inkontinans, impotans, bacaklarda ağrı ve kuvvet kaybı ortaya çıkmaktadır (Khan 2003).

2.6.6 Gastro intestinal Tutulum:

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilişkili aktif AS'de hastaya önerilen tedavi seçenekleri fizik tedavi, lokal kortikosteroid enjeksiyonu ve anti-TNF ajanları içermektedir. İBH, infliksimab, etanerceptten farklı olarak klinik semptomları tedavi

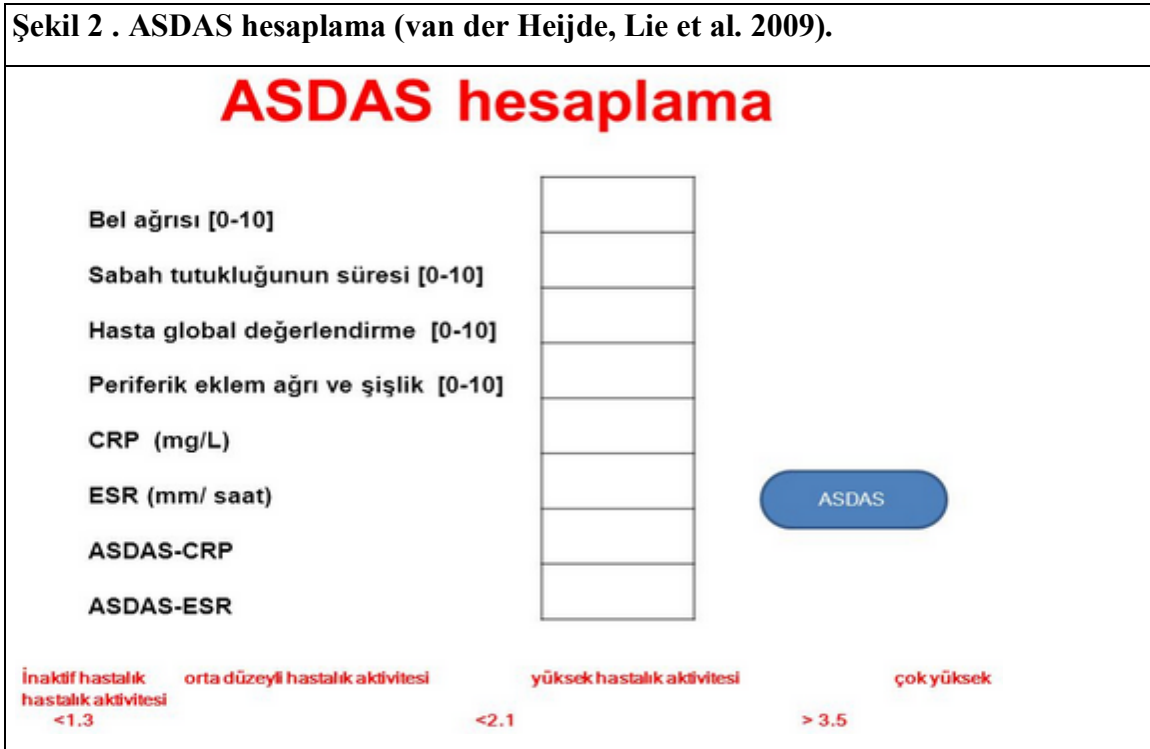
etmede remisyonu ve mukozal iyileşmeyi sağlayıp devam ettirmede daha etkili bulunmuştur. Adalimumab hem AS hemde İBH tedavi etmede etkili görünmektedir. Günümüzde infliksimab ve adalimumab aktif AS ile ilişkili İBH 'da tedavi seçeneği olan ilaçlardır(Rudwaleit and Baeten 2006).

Aksiyal SpA'da Sınıflama kriterleri ve Takip:

Aksiyal SpA'da hastanın hastalık aktivitesini değerlendirmek tedaviyi yönlendirmek ve hastalık gidişatı hakkında bilgi sahibi olmak açısından önemlidir. Akut faz yanıtı göstergeleri CRP ve ESH bunun için yeterli değildir çünkü bu değerler hastalar aktif bile olsa yaklaşık 1/3'de normal bulunabilir. Aktivite değerlendirmesinde yaygın olarak BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) kullanılmaktadır(Garrett, Jenkinson et al. 1994) Aktif hastalık için BASDAI kestirim değeri 4 ve üzeri tanımlanmıştır.

Yakın dönemde tanımlanan ve hasta beyanı yanında akut faz yanıtının da dahil edildiği yeni bir indeks olan ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre 1.3'ün altı inaktif; 2.1'in üzeri ise yüksek hastalık aktivitesini tanımlamaktadır.(van der Heijde, Lie et al. 2009) (Tablo 5)

Şekil 2 . ASDAS hesaplama (van der Heijde, Lie et al. 2009).



Hastalık aktivitesi değerlendirilirken, fonksiyonu değerlendirmede BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), omurga hareketliliğini değerlendirmekte de BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) yaygın olarak kullanılmaktadır(Calin, Garrett et al. 1994, Jenkinson, Mallorie et al. 1994).

Şekil 3. BASDAI skorlama (Garrett, Jenkinson et al. 1994)

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK | | ÇOK ŞİDDETLİ

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

0 10
YOK | | ÇOK ŞİDDETLİ

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

0 10
YOK | | ÇOK ŞİDDETLİ

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

0 10
YOK | | ÇOK ŞİDDETLİ

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

0 10
YOK | | ÇOK ŞİDDETLİ

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 Yarım 1 saat 1.5 saat 2
YOK | | | | 2 veya daha fazla saat

TOPLAM: I _ I _ I _ I _ I

2.7. Etyopatogenez:

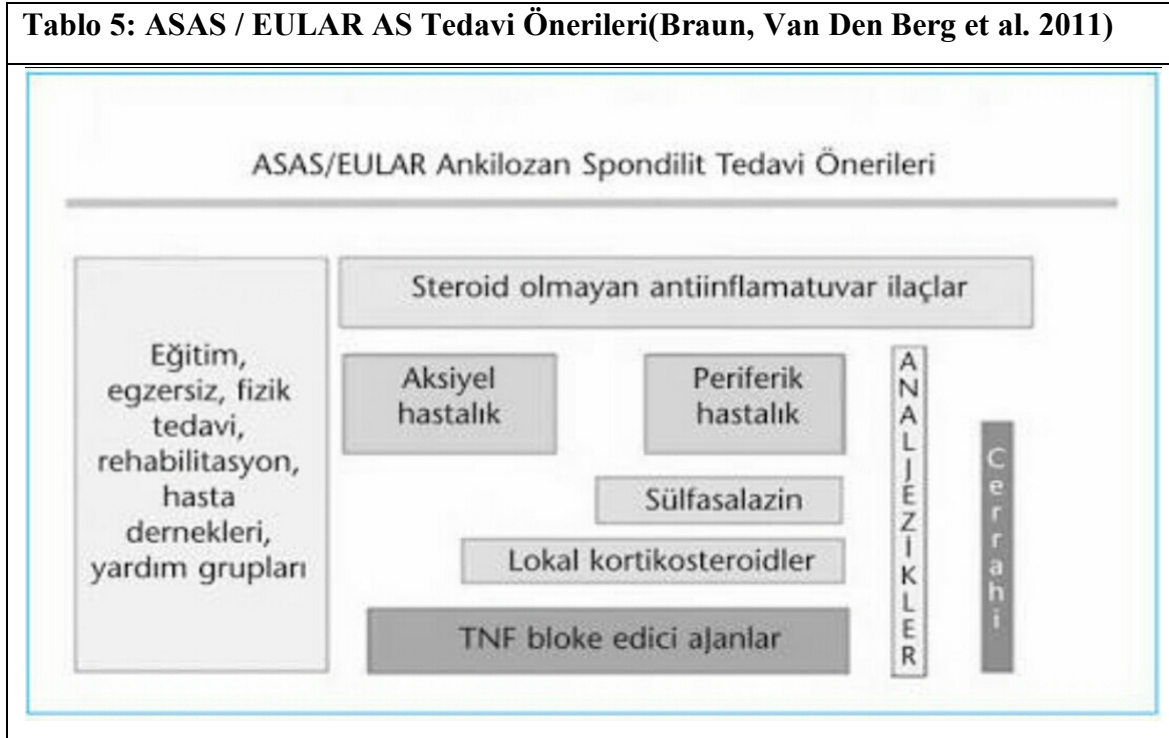
AS etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir(Van Der Linden and Van Der Heijde 1998)

Yapılan çalışmalar HLA-B27 açısından pozitif bireylerin sadece %10'da AS geliştiğini ortaya koymuştur. AS hastalarındaki HLA-B27 pozitifliği yaklaşık %90 oranında bildirilmişken bu oran aksiyal SpA olarak tanımlanan hastalarda %58-75 arasında değişmektedir(Robinson and Brown 2012). Aksiyel SpA hastalarının yaklaşık olarak %40'da HLA-B27 negatif sonuç vermektedir. Bu nedenle tek başına HLA-B27 tanı ve tarama amaçlı kullanılmamaktadır.

2.8. AS' de güncel farmakolojik tedavi:

2008 yılında yayımlanan romatolojide 3E (Evidence, Experts, Exchange) inisiyatifi tarafından; başlangıçta yapılan değerlendirmede radyolojik yapısal hasar varlığı, kalça tutulumu, hastalığın genç yaşlarda başlaması, hastalık aktivitesinin ve akut faz reaktanlarının persistan olarak yüksek seyretmesi kötü prognostik belirteçler olarak bildirilmiştir(Sidiropoulos, Hatemi et al. 2008). Kötü prognostik belirteçlere sahip, radyolojik olarak hızlı progresyon gösteren ve hızlı fonksiyon kaybı gelişen hastalarda etkin ve erken tedavi çok önemlidir. Tedavide temel amaç; ağrının, halsizliğin ve katılığın giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir(Frech 2007).

Tablo 5: ASAS / EULAR AS Tedavi Önerileri(Braun, Van Den Berg et al. 2011)



Şekil 4. BASFI skorlaması (Calin, Garrett et al. 1994, Jenkinson, Mallorie et al. 1994).

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek	0 10 	Mümkün Değil
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek	0 10 	Mümkün Değil
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak	0 10 	Mümkün Değil
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak	0 10 	Mümkün Değil
5. Sırt üstü yatariken yardım almadan yerden kalkmak	0 10 	Mümkün Değil
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak	0 10 	Mümkün Değil
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak	0 10 	Mümkün Değil
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak	0 10 	Mümkün Değil
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)	0 10 	Mümkün Değil
10. Tüm gün boyunca, evde veya istediği aktiviteleri yapmak	0 10 	Mümkün Değil
TOPLAM: I I I I I I		

2.8.2 Steroid olmayab anti- inflamatuar ilaçlar (SOAİİ)

SOAİİ SpA'ların farmakolojik tedavisinde ilk basamağı oluştururlar ve bazı hastalarda semptomları dramatik şekilde azaltırlar.(Khan, Garcia-Kutzbach et al. 2012).

Tedavi etkinliğinde hangi SOAİİ'den ziyade, ilacı etkin maksimum dozunda kullanmak önemlidir. AS hastalarında aralıklı (on-demand) veya sürekli SOAİİ kullanımının etkisinin değerlendiren, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada hastalık aktivitesi ölçümleri arasında iki grup arasında fark yokken, radyolojik progresyonu önlemede sürekli tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (Wanders 2005). 2012 yılında yayınlanan GESPIC-kohort sonuçlarında da CRP'i yüksek ve

başlangıçta sindezmofti olan hastalarda 2 yıldan uzun süreli SOAİİ kullanımının radyolojik progresyonu azalttığı bildirilmiştir(Poddubnyy, Rudwaleit et al. 2012).

İkinci kuşak SOAİİ'lar daha az toksik olmalarına rağmen gastrointestinal sistem yan etkileri kullanımlarını güçleştirmektedir. Bu yan etkiler gastrik mukozada sitoprotektif prostaglandin oluşumunu sağlayan siklooksijenaz-1(COX-1) enziminin inhibisyonuna bağlıdır(Coles, Fries et al. 1983). Standart SOAİİ ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb.) selektif COX2 inhibitörlerinin ciddi gastrointestinal yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir(Silverstein, Faich et al. 2000).

2.8.3. Kortikosteroidler:

SpA hastalarında orta-yüksek doz kortikosteroid tedavisi, periferik eklem bulgu ve semptomlarında azalma sağlarken, aksiyel semptomlar ve bulgular üzerine belirgin etkisi göstermemiştir(Haibel, Fendler et al. 2013). Dirençli AS hastalarında kısa süreli pulse kortikosteroid tedavisinin (3 gün, 1000 mg/gün) semptomları hafiflettiği bildiren küçük çalışmalar vardır(Peters and Ejstrup 1992).

2.8.5. Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Sulfasalazin(SSZ):

2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artritli olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir(Zochling, van der Heijde et al. 2006).

Farklılaşmamış SpA veya erken AS (spinal ankiloz yok) olarak tanımlanan, 5 yıldan kısa hastalık süresi olan, 230 hastayı içeren plasebo-kontrollü çalışmada SSZ, periferik artritli olmayan grupta, aksiyel semptomlar üzerine etkili bulunmuştur. Ancak total hasta grubunun 24 haftalık takibinde BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinde plasebo-sulfasalazin arasında fark saptanmamıştır.(Braun, Zochling et al. 2006).

Metotreksat (MTX):

MTX, SpA hastalarında etkinliği ile ilgili veriler, sulfasalazine göre daha sınırlıdır. Çoğunluğu periferik tutulumu olan AS hastalarında yapılan çalışmaların

birinde, hastaların %53'ünde MTX ile klinik cevap sağlanmıştır (Sampaio-Barros, Costallat et al. 1999).

SOAİI'ye dirençli AS'si olan hastalara 16 hafta süre ile haftada bir subkutanöz 20 mg MTX uyguladıkları Aksiyel SpA hastalarında yapılan çalışmada subkutan MTX ile ASAS parsiyel remisyon kriterlerine ulaşan hasta olmamıştır. Klinik bulgularda, akut faz yanıtlarında ve bazal ve 4. aydaki ortalama BASDAI skorlarında da anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Haibel, Brandt et al. 2007).

2.8.6. Spondiloartritlerde biyolojik tedaviler:

Klinikte kullanıma giren ilk biyolojik ajanlar anti-TNF (tümör nekrozis faktör) ilaçlar olmuştur. AS anti-TNF ilaçların kullanılmaya başlanmasından önce tedavi seçenekleri çok sınırlıydı. Etkili bir tedavide esas olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar temel alınıyordu. Anti-TNF ilaçların kullanıma girmesi AS tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçların AS etkileri önce açık, daha sonra plasebo ve aktif kontrollü randomize çalışmalarla ve uzun süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir. (Brandt, Khariouzov et al. 2003, Braun, Brandt et al. 2005, van der Heijde, Dijkmans et al. 2005)

SpA tedavisinde ülkemizde kullanımı onaylanmış 4 adet anti- TNF biyolojik ajan vardır.

İnfliksimab, kimerik (insan ve murin komponentlerini içerdiğini ifade eder) formda TNF bağlayan bölgesi fare geri kalan kısmı insan kökenli monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanır ve intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. (Braun, Brandt et al. 2002) 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir tekrarlanan 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Hızlı etkilidir, ikinci haftadan itibaren etkisi belirgin olmaya başlar(Braun, Brandt et al. 2002).

Yapılan çalışmalarda infliksimab etkinliğinin uzun süre kalıcı olduğu ve 8 yıla kadar kullanımında yan etki açısından güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir(Baraliakos, Listing et al. 2011).

Etanersept, rekombinant IgG'nin Fc parçasına bağlı TNF reseptörü içeren bir insan füzyon proteinidir(Davis, Van Der Heijde et al. 2003). Haftada iki kez 25 mg ya

da haftada bir kez 50 mg subkutan olarak uygulanır. Periferik tutulumu olan SpA hastalarında sulfasalazine üstün olduğu gösterilmiştir(Dougados, Combe et al. 2010).

Adalimumab, rekombinant insan monoklonal anti-TNF antikorudur. 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır. Plasebo kontrollü çalışmalarda, hastalık aktivitesini azalttığı, spinal mobilitayı, entezit ve üveit gibi periferik SpA tutulumlarını, yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.(van der Heijde, Kivitz et al. 2006, Van der Heijde, Schiff et al. 2009).

Golimumab, insan monoklonal anti-TNF antikorudur. Ayda bir kez 50 mg subkutan uygulanır. Golimumab'ın AS hastalarında etkili ve güvenli olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (Braun, Deodhar et al. 2012).

Sertolizumab Pegol, CDP870 diye bilinen insan monoklonal antikorunun Fab kısmının polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmasıyla elde edilen anti-TNF- α ajandır (Patel and Moreland 2010). Sertolizumab'in insan vücudunda monosit ve lenfosit apoptozunu indüklememesi kompleman bağlamaması, antikor bağımlı hücresel sitotoksiteye neden olmaması, nötrofil degranülasyonuna yol açmaması onu diğer TNF- α 'lardan farklı kılmaktadır(Evans and Lee 2012).

Hastalarda klinik değerlendirme en az 3 ayda bir, BASDAI skoru ve akut faz yanıtı ile yapılmalıdır. BASDAI skorunda %50 düzelme veya 2 birimden fazla düşme beklenen olumlu klinik yanıtıdır(van der Heijde, Sieper et al. 2011)

2.9. Non Farmakolojik Yaklaşım:

2.9.1. Egzersiz, Fizyoterapi ve Eğitim:

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizlerdir. Ev egzersizleri etkindir. Su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkilidir (Braun, Van Den Berg et al. 2011).

Asıl istenen fleksiyon deformitesini engellemek olduğundan omurga egzersizlerinde ekstansiyon / sırt ve bel güçlendirme hareketleri yapılmalıdır. Bununla birlikte akciğer kapasitesini artırmak için solunum egzersizleri yapılmalıdır. Bu egzersizler yaşam tarzına dönüştürülüp sürekli uygulanmalıdır(Ozgocmen, Akgul et al. 2012).

2.9.2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Osteoporoz gelişim riski nedeniyle D vitamini ve kalsiyumdan zengin beslenmelidir. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir(Zochling, van der Heijde et al. 2006).

3.0. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD. Romatoloji Bilim dalı'na Ocak 2012- Haziran 2015 tarihleri arasında başvurmuş, ASAS sınıflama kriterlerine göre AS tanısı almış ve takip edilmekte olan, yaşları 15-68 arasında değişen, 86 kadın (%51.2), 82 erkek (%48.8) olmak üzere toplam 168 AS hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar çalışma konusunda bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma; Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulundan izin alındı.(10.09.2015 tarihinde OMÜ KAEK 2015/362 no' lu karar)

3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri:

ASAS sınıflama kriterlerine göre AS tanısı almış ve takip edilmekte olan 168 hastanın demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, doğum yılı, eğitim bilgileri vs.) yanısıra Ailede SpA tanılı birey , geçirilmiş üveit atağı, AS tanı tarihi sorgulandı.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalarımız başlıca Anti TNF tedavi alan (48) ve almayanlar (117) olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların bir kısmı şu ana kadar anti TNF kullanmamış hastalar (n=117) (Bu hastaların içerisinde de hangi SOAİİ' ları ne kadar süre kullandığı ve beraberinde sulfasalazin kullanıp kullanmadığı sorgulandı), diğer bir kısmı ise Anti TNF ajanları ile tedaviye başlanmış ve hala aktif olarak Anti TNF kullanan hastalar dahil edildi. (n=48) (Bu grup içerisindeki hastalarda da SOAİİ ihtiyaçları sorgulandı).

Takiplerinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde laboratuvar parametreleri olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein(CRP) düzeyleri ve hastalık aktivitesi izleminde de BASDAI ve BASFI skorlamaları kullanıldı. Hastaların son başvurusu esnasındaki bakılan güncel ESH, CRP, BASDAI,BASFI skorlamaları ile hastanın en yüksek ESH, CRP ile En yüksek BASDAI, BASFI skorlamaları karşılaştırıldı. Ayrıca retrospektif değerlendirmede hastaların son üç ay ve son bir yıl içerisindeki iş gücü kaybı değerlendirildi.

Yapılan değerlendirmede çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve kontrollerinde takipsiz kalan 52 hasta dahil edilmedi.

3.3. İstatistiksel analiz:

Araştırma verileri “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Student’s T Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasında Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

9. BULGULAR:

Çalışmaya 86'sı kadın, 82'si erkek toplam 168 AS tanılı hasta alındı. Yaş ortalaması 37.82 ± 11.24 yılıdır. Hastalık yaşı 4.59 ± 5.35 yılıdır. Hastaların %12.5'inin (n=21) ailesinde de AS hastası olan birey vardı. Çalışmaya alınan hastalarda üveit sıklığı %14.3 (n=24) olarak belirlendi. Hastaların son bir yıldaki başvuru sayılarına bakıldığında ortalama 3.96 ± 3.37 kez başvurdukları saptandı. Hastaların semptomlarının başlamasıyla AS tanısı almaları arasında geçen süre 26.97 ± 36.44 ay olarak saptandı (Tablo 9). Çalışmaya alınan hastaların tedavileri; 18 hasta yalnız SOAİİ, 2 hasta yalnız sulfasalazin, 97 hasta SOAİİ+sulfasalazin, 48 hasta anti-TNF kullanıyordu.

Tablo 6. Hastaların bazı tanımlayıcı ve AS ile ilgili özellikleri

Yaş (yıl)	37.82±11.24
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n)	86/82
AS Süresi (yıl)	4.59±5.35
Semptom-Tanı Arası Geçen Süre (ay)	26.97±36.44
Üveit (n)	24 (%14.3)
Son Bir Yıldaki Başvuru Sayısı	3.96±3.37
Ailede AS Öyküsü (n)	21 (%12.5)
Yalnız SOAİİ (n)	18 ()
Yalnız Sulfasalazin (n)	2 ()
SOAİİ+Sulfasalazin (n)	97 ()
Anti-TNF kullanımı (n)	48 (29.1)

Anti-TNF tedavi alan 48 hastanın 15'i (%31) adalimumab, 13'ü (%27) etanersept, 12'si (%25) golimumab, 5'i (%10) sertolizumab ve 3'ü (%6) infliksimab alıyordu. Anti-TNF tedaviye tanıdan 35.25 ± 41.35 ay sonra başladığı ve hastaların anti-TNF tedaviyi 20.60 ± 21.27 ay süreyle kullandığı belirlendi.

Anti-TNF tedavi alan almayan gruplar karşılaştırıldığında yaş, semptom ile tanı arasında geçen süre, aile AS öyküsü, öğrenim düzeyi, güncel ESH, CRP, BASDAI ve BASFI açısından herhangi bir fark olmadığı saptandı (Tablo 7). Diğer taraftan anti-TNF grupta erkek cinsiyet sıklığı, hastalık yaşı, üveit sıklığı, hastaneye yıllık başvuru sayısı, son başvuru ile güncel başvuru arasında geçen süre, tedavi öncesi ESH, CRP, BASDAI ve BASFI değerleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Anti-TNF tedavi alan ve almayan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Anti-TNF Almıyor (n=117)	Anti-TNF Alıyor (n=48)	p
Yaş (yıl)	37 (16-67)	38 (18-69)	0.873
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	69/48	34/14	0.001
Semptom-Tanı Süresi (ay)	25.02±32.70	32.06±44.72	0.132
Hastalık Yaşı (yıl)	3.79±4.76	6.70±6.26	0.014
Aile Öyküsü (n)	16/101	4/44	0.489
Üveit (Var/Yok)	12/105	12/36	0.028
Başvuru Sayısı (Bir yıl)	2.96±2.63	6.42±3.81	<0.001
Öğrenim Düzeyi			
İlkokul	21 (17.9)	5 (10.4)	0.200
Ortaokul	13 (11.1)	11 (22.9)	
Lise	55 (47.0)	22 (45.8)	
Yüksekokul/Üniversite	28 (23.9)	10 (20.8)	
En Yüksek ESH (mm/saat)	40.08±25.98	54.46±26.74	0.001
Güncel ESH (mm/saat)	24.94±19.88	20.79±19.64	0.096
En Yüksek CRP (mg/L)	29.24± 51.98	50.77±51.11	<0.001
Güncel CRP (mg/L)	7.25±12.50	5.61± 11.28	0.238
En Yüksek BASDAI	5.21±1.68	6.17±1.60	<0.001
Güncel BASDAI	2.01±1.42	1.88±1.47	0.508
En Yüksek BASFI	5.84±1.85 (2-10)	6.63± 1.70 (1-10)	0.005
Güncel BASFI		2.23±1.59 (0-5)	0.726
Güncel başvuruda aktif (n)	19 (%16)	4 (%8)	0.278
Son Başvurudan Sonra Geçen Süre (ay)	6.74±6.80 (1-24)	2.44±3.91 (1-24)	<0.001
ESH: CRP: BASDAI: BASFI:			

Çalışmaya alınan hastalarda anti-TNF tedavi alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında çalışma durumları, son üç ay ve bir yıldaki iş gücü kaybı açısından farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Anti-TNF kullanan ile kullanmayan hastalar arasında güncel ve takip süresince en yüksek hastalık aktivite düzeyinin dağılımı

	Anti-TNF Almıyor	Anti-TNF Alıyor	p
	Sayı (%*)	Sayı (%*)	
Çalışma Durumu (n=159)			
Çalışmıyor	66 (58.9)	22 (46.8)	0.219
Çalışıyor	46 (41.1)	25 (53.2)	
Son Üç Ay İçinde İş Gücü Kaybı (n=71)			
Yok	41 (89.1)	24 (96.0)	0.414
Var	5 (10.9)	1 (4.0)	
Son Bir Yıl İçinde İş Gücü Kaybı (n=71)			
Yok	35 (76.1)	19 (76.0)	0.998
Var	11 (23.9)	6 (24.0)	

10. TARTIŞMA

Bu çalışmada, anti-TNF tedavi alan ve almayan AS hastaları demografik, klinik ve laboratuvar açıdan karşılaştırıldı. Anti-TNF tedavi alan hastalarda; erkek cinsiyet ve üveit sıklığı, semptom-tanı arasında geçen süre, hastalık yaşı, en yüksek BASDAI, BASFI, sedimentasyon ve CRP değerleri ve doktora başvuru sıklığının yüksek olduğu saptandı. Buna karşın güncel BASDAI, BASFI, sedimentasyon ve CRP değerleri, aile öyküsü, eğitim durumu ve son 3 ay ve 1 yıllık iş gücü kaybı açısından iki grup arasında fark olmadığı belirlendi.

Sakroiliak eklemde magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmesinden önceki dönemde yapılan araştırmalar AS'nin erkeklerde daha sık olduğunu belirtmekteydi (Zink, Braun et al. 2000). Çünkü, klinik ve radyolojik progresyonu olan ileri evre hastalara tanı koyulabilmekteydi. AS erkeklerde daha şiddetli seyrettiğinden, bu nedenle bu dönem araştırmalarda AS'nin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmekteydi (Zink, Braun et al. 2000). Ancak, MR ile erken evredeki non-radyolojik hastalar tanı alabilmektedir. Sakroiliak MR görüntüleme sonrası yapılan araştırmalarda AS sıklığı açısından cinsiyet farkı olmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmada da AS tanısı alan hastalar açısından cinsiyet farkı olmadığı saptandı. Bununla birlikte, anti-TNF tedavi gereksinimi olan hastalarda erkek cinsiyet sıklığı daha fazlaydı.

Erkek cinsiyet, üveit, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, hastalık aktivite ölçekleri BASDAI ve BASFI de yükseklik AS'de radyolojik progresyonu işaret eden önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada anti-TNF tedavi alan hastaların daha çok erkek olması, anti-TNF öncesi dönemde yüksek sedimentasyon, CRP, BASDAI ve BASFI değerlerine sahip olması şaşırtıcı değildir. Erkek cinsiyet, üveit ve bu değerler anti-TNF tedavi gereksinimini işaret ettiği kanısındayız.

Romatoid artrit (RA) tedavisinde fırsat penceresi olarak adlandırılan bir dönem bulunmaktadır. (Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V.). Hastalığın başında, inflamasyonun olduğu ancak yapısal hasarın olmadığı bu dönemde erken ve agresif tedavi vermenin ileride gelişebilecek olan yapısal hasarı belirgin bir şekilde azalttığı bildirilmektedir. RA'daki gibi AS'de fırsat penceresinin olduğu iddia edilmektedir (Maksymowych W.P., Morency N., Conner-Spady B. et al.). MR ile takipte inflamatuvar lezyonların ileri dönemde MR'da yağlı dönüşüme uğradığı belirtilmektedir.

Yağlı dönüşüm alanlarında osteoblastik aktivite devam etmekte ve ossifikasyon oluşmaktadır. Anti-inflamatuar tedaviye karşın bu durum oluşmaktadır. Bu nedenle erken dönemde tedaviye başlamak, diğer bir deyişle, tanı konulduktan sonra diğer bölgelerde inflamasyonun gelişmesini engellemek, AS'de radyolojik progresyonu önleyebileceği iddia edilmektedir. İlginç olarak, çalışmamızda anti-TNF tedavi gereksinimi duyan hastaların, duymayan hastalara göre, semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süresi daha uzundu. Bu durum, AS'de de fırsat penceresi olabileceği görüşünü desteklediği kanaatindeyiz. Bu hastaların tanısındaki gecikme tedavide gecikmeye yol açar böylece inflamasyon odakları çoğalır ve bu fırsat penceresi kaçtığı için bu hastaların daha çok anti-TNF gereksinimi olduğu düşüncesindeyiz.

Anti-TNF tedavi, konvansiyonel tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesiyle seyreden hastalarda tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Konvansiyonel tedaviye karşın, yüksek hastalık aktivitesi devam eden hastalarda, düşük hastalık aktivitesi olanlar ile karşılaştırıldığında, anti-TNF tedaviye yanıt daha iyi olmaktadır [73]. Sunulan bu çalışmada da anti-TNF tedavi öncesi yüksek hastalık aktivitesi gösterenlerde -yüksek BASDAI ve BASFI skorları ve sedimentasyon ve CRP değerleri yüksek olanlarda-, güncel değerlendirmelerinde anti-TNF tedavi almayanlar ile herhangi bir fark olmadığı belirlendi. Bu sonuç, yüksek hastalık aktivitesi olan ve SOAİ'e yeterli yanıt alınamadığında anti-TNF tedaviye geçilmesini desteklemektedir.

Cooksey ve ark.'ları alevlenme öyküsü, doktora başvuru sayısı, iş gücü kaybı, hastalık aktivite indeksinde artış ve fonksiyonel indekslerde bozulmanın anti-TNF reçetelerinde artışa neden olduğunu saptadılar (Cooksey, Roxanne, et al.). Bu çalışmada, anti-TNF tedavi alanlar ile almayanlar arasında iş gücü kaybı açısından herhangi bir fark saptanmadı. Her ne kadar, anti-TNF tedavi öncesi iş gücü kaybı çalışmamızda değerlendirilmese de, fonksiyonel indeksleri anti-TNF tedavi öncesinde belirgin olarak kötü olan hastaların anti-TNF tedavi ile bariz iyileştiği saptandı. Bu sonuç, anti-TNF tedavi ile AS hastalarının iş gücü kaybında azalma olduğu görüşünü desteklemektedir. Diğer taraftan, anti-TNF tedavi alanlarda doktoru ziyaret sürelerinin daha kısa olduğu ve yıllık başvuru sıklığının daha fazla olduğu belirlendi. Bu durumun, anti-TNF tedavi öncesinde anti-TNF tedavi riski değerlendirmeleri, ilaç geri ödeme ile ilgili prosedürler ve komplikasyon taraması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Bu araştırma kesitsel bir çalışma olması nedeniyle bazı kısıtlamaları vardır. Neden-sonuç ilişkisi net kurulamaz. Ayrıca, BASDAI ve BASFI hesaplamak için hastalardan ilaç öncesi dönemde yaşadıkları hatırlanması istendi. Tedavi öncesi dönemdeki iş gücü kaybı da değerlendirilebilirdi. Yine çalışmaya dahil edilen hastalar polikliniğimize başvuru yapan hastalardı. Polikliniğimiz takibinden çıkan hastaların araştırmaya dahil olmadığı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, erkek cinsiyet, üveit, tanıda gecikme, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, hastalık aktivite ve fonksiyonel indeks ölçekleri BASDAI ve BASFI'de artış anti-TNF gereksinimini işaret eden belirteçlerdir. Bu belirteçlerin aynı zamanda hastalık progresyonunu da işaret ettiği bilinmektedir. Buna karşın hastaların güncel durum değerlerinin anti-TNF tedavi almayanlarla benzer olması, anti-TNF tedavinin başarısını işaret ediyor gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

Amor B.,Dougados M., and Mijiyawa M. (1990). "[Criteria of the classification of spondylarthropathies]." Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires **57**(2): 85-89.

Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S. et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 280-284.

Baek H.,Shin K., Lee Y. et al. (2004). "Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD." Rheumatology **43**(12): 1526-1531.

Baraliakos X., Listing J., Fritz C. et al. (2011). "Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years early clinical response predicts long term outcome." Rheumatology **50**(9): 1690-1699.

Brandt J., Khariouzov A., Listing H. et al.(2003). "Six month results of a double blind, placebo controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis." Arthritis & Rheumatism **48**(6): 1667-1675.

Braun J., Brandt J., Listing J. et al.(2005). "Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **64**(2): 229-234.

Braun J., Brandt J., Listing J. et al.(2002). "Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial." The Lancet **359**(9313): 1187-1193.

Braun J., Deodhar A., Inman R.D. et al.(2012). "Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104 week results of the GO-RAISE study." Annals of the rheumatic diseases **71**(5): 661-667.

Braun J.,Zochling J., Baraliakos X. et al.(2006). "Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial." Annals of the rheumatic diseases **65**(9): 1147-1153.

Braun J.V.,Van Den Berg R., Baraliakos X. et al.(2011). "2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." Annals of the rheumatic diseases **70**(6): 896-904.

Braunstein E.M., Martel W and R. Moidel (1982). "Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison." Radiology **144**(1): 91-94.

Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. (1994). "A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index." The Journal of Rheumatology **21**(12): 2281-2285.

Coles L.S., Fries J.F., Kraines R.G. et al. (1983). "From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti inflammatory drugs." The American journal of Medicine **74**(5): 820-828.

Contreras-Yáñez I, Pascual-Ramos V. Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jul 11;17:177. doi: 10.1186/s13075-015-0697-z..

Cooksey, Roxanne, et al. "Severe flare as a predictor of poor outcome in ankylosing spondylitis: a cohort study using questionnaire and routine data linkage." *Rheumatology* **54.9** (2015): 1563-1572.

Çelik C., Erol A. M., Yalbuздаğ Ş. A. et al.(2013). "Yaşlılıkta görülen destrüktif osteoartrit: Olgu Sunumu." Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi **19**(3).

Çeliker R.(2000). "Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri." Romatizma **15**: 15-21.

Dalyan M., Guner A., Tuncer S. et al.(1999). "Disability in ankylosing spondylitis." disability and rehabilitation **21**(2): 74-79.

Davis J.C., Van Der Heijde D., Braun J. et al.(2003). "Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial." Arthritis & Rheumatism **48**(11): 3230-3236.

De Angelis R., Salaffi F. and Grassi W. (2007). "Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community based study." Scandinavian Journal of Rheumatology **36**(1): 14-21.

Dougados M., Combe B., Braun J. et al. (2010). "A randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial." Annals of the rheumatic diseases: annrheumdis121533.

Dougados M., Linden S.V.D., Juhlin R. et al.(1991). "The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy." Arthritis & Rheumatism **34**(10): 1218-1227.

- Doward L.,** Spoorenberg A., Cook S. et al. (2003). "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis." Annals of the rheumatic diseases **62**(1): 20-26.
- Evans A. T.** and Lee S. D.(2012). "A review and expert opinion of the use of certolizumab for Crohn's disease." Expert opinion on biological therapy **12**(3): 363-370.
- Feldtkeller E.,** Bruckel J. and Khan M. A. (2000). "Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups." Current opinion in Rheumatology **12**(4): 239-247.
- Frech T.** (2007). "Treatment of ankylosing spondylitis: focus on etanercept." Biologics: targets & therapy **1**(1): 45.
- Garrett S.,** Jenkinson T., Kennedy L. G. et al. (1994). "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index." The Journal of Rheumatology **21**(12): 2286-2291.
- Geissner E.** (1990). Psychological factors of pain control and their effects on pain evoking subjective stress. **39**(1): 46-62.
- Gladman D. D.,** Inman R. D., Cook R. J. et al. (2007). "International spondyloarthritis interobserver reliability exercise the INSPIRE study: Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis." The Journal of Rheumatology **34**(8): 1740-1745.
- Haibel H.,** Brandt H., Song I. et al.(2007). "No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 week open label trial." Annals of the rheumatic diseases **66**(3): 419-421.
- Haibel H.,** Fendler C., Listing J. et al. (2013). "Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double blind, randomised, placebo controlled short term trial." Annals of the rheumatic diseases: annrhumdis-2012-203055.
- Hukuda S.,** Minami M., Saito T. et al.(2001). "Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society." The Journal of Rheumatology **28**(3): 554-559.
- Jenkinson T. R.,** Mallorie P. A., Whitelock H. et al.(1994). "Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index." The Journal of Rheumatology **21**(9): 1694-1698.
- Khan M. A.** (2003). "Clinical features of ankylosing spondylitis." Rheumatology **2**: 1161-1181.
- Khan M.A.,** Garcia Kutzbach A. and Espinoza L. R. (2012). "Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Critical Appraisal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Corticosteroids." The American Journal of the Medical Sciences **343**(5): 350-352.

Linden S.V.D., Valkenburg H. A. and Cats A.(1984). "Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis." Arthritis & Rheumatism **27**(4): 361-368.

Lubrano E., Spadaro A., Amato G. et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):542-550.

Maksymowych W.P. , Morency N., Conner-Spady B. et al. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):23-8.

Onen F., Akar S., Birlik M. et al. (2008). "Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey." The Journal of Rheumatology **35**(2): 305-309.

Ozgoemen S., Akgul O., Altay Z. et al.(2012). "Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis." International Journal of Rheumatic Diseases **15**(3): 229-238.

Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al.(2013). "A randomised, double blind, multicentre, parallel group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study." Annals of the rheumatic diseases **72**(10): 1605-1612.

Patel A. M. and Moreland L. W. (2010). "Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis."

Peters N. and Ejstrup L. (1992). "Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis." Scandinavian Journal of Rheumatology **21**(3): 134-138.

Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al.(2012). "Effect of non steroidal anti inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort." Annals of the rheumatic diseases: annrheumdis-2011-201252.

Robinson P.C. and Brown M. A. (2012). "The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis." Rheumatic Disease Clinics of North America **38**(3): 539-553.

Rudwaleit M. and Baeten D.(2006). "Ankylosing spondylitis and bowel disease." Best Practice & Research Clinical Rheumatology **20**(3): 451-471.

Rudwaleit M., Jurik A. G., Hermann K. A. et al.(2009). "Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a

consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group." Annals of the rheumatic diseases **68**(10): 1520-1527.

Rudwaleit M., Landewe R., Van der Heijde D. et al.(2009). "The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal." Annals of the rheumatic diseases **68**(6): 770-776.

Rudwaleit M., Van der Heijde D., Landewé R. et al. (2009) The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 68:777-783.

Ruof J. and Stucki G. (1999). "Comparison of the dougados functional index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature review." The Journal of Rheumatology **26**(4): 955-960.

Sampaio Barros P. D., Costallat L., Bertolo bM. B. et al (1999). "Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis." Scandinavian Journal of Rheumatology **29**(3): 160-162.

Sidiropoulos P., Hatemi G., Song I. H. et al (2008). "Evidence based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E initiative in rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists." Rheumatology **47**(3): 355-361.

Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al (2002). "Ankylosing spondylitis: an overview." Annals of the Rheumatic Diseases **61**(suppl 3): iii8-iii18.

Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al (2009). "The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis." Annals of the Rheumatic Diseases **68**(Suppl 2): ii1-ii44.

Silverstein F. E., Faich G., Goldstein J. L. et al(2000). "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial." Jama **284**(10): 1247-1255.

Singh G., Kumari N., Aggarwal A. et al. (2007). "Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis." The Journal of Rheumatology **34**(2): 371-373.

Sunar İ., Garip Y., Yılmaz Ö. et al (2015). "Disease activity (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index 5) in patients with rheumatoid arthritis and its association with quality of life, pain, fatigue, and functional and psychological status."

Uppal S., Abraham M., Chowdhury R. et al (2006). "Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis in Kuwait: a comparison between arabs and south asians." Clinical Rheumatology **25**(2): 219-224.

Van den Berg R., Baraliakos X., Braun J. et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non pharmacological treatment and non biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1388-1396.

Van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P. et al J. (2005). "Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT)." *Arthritis & Rheumatism* **52**(2): 582-591.

Van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. H. et al (2006). "Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial." *Arthritis & Rheumatism* **54**(7): 2136-2146.

Van der Heijde D., Lie E., Kvien T. K. et al. (2009). "ASDAS, a highly discriminatory ASAS endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis." *Annals of the Rheumatic Diseases* **68**(12): 1811-1818.

Van der Heijde D., Schiff M, Sieper J. et al (2009). "Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long term results from the ATLAS trial." *Annals of the Rheumatic Diseases* **68**(6): 922-929.

Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. P. et al (2011). "2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* **70**(6): 905-908.

Van der Linden S., Valkenburg H., De Jongh B.(1984). "The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population." *Arthritis and Rheumatism* **27**(3): 241-249.

Van Der Linden S. and Van Der Heijde D. (1998). "Ankylosing spondylitis: clinical features." *Rheumatic Disease Clinics of North America* **24**(4): 663-676.

Vastesaeger N., Van Der Heijde D., Inman R. D. et al (2011). "Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy." *Annals of the Rheumatic Diseases* **70**(6): 973-981.

Vilar M., Cury S., Ferraz M. et al (1997). "Renal abnormalities in ankylosing spondylitis." *Scandinavian Journal of Rheumatology* **26**(1): 19-23.

Visvanathan S., Wagner C., Marini J. et al (2008). "Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab." *Annals of the Rheumatic Diseases* **67**(4): 511-517.

Wanders A. ,Van der Heijde D., Landewé R. et al (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial." Arthritis Rheum **52**: 1756-1765.

Weber U. and Maksymowych W. P. (2013). "Advances and challenges in spondyloarthritis imaging for diagnosis and assessment of disease." Current Rheumatology Reports **15**(8): 1-8.

Weber U., Ostergaard M., Lambert R. G.(2011). "The impact of MRI on the clinical management of inflammatory arthritides." Skeletal radiology **40**(9): 1153-1173.

Zeng Q.Y., Chen R., Darmawan J. et al (2008). "Rheumatic diseases in China." Arthritis research and therapy **10**(1): R17.

Zink A., Braun J., Listing J. et al and J. (2000). "Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers." The Journal of Rheumatology **27**(3): 613-622.

Zochling J., Van der Heijde D., Burgos Vargas R. et al (2006). "ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **65**(4): 442-452.

Zochling J., Van der Heijde D., Dougados M. et al (2006). "Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **65**(4): 423-432.