



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ YANGI GİDERİCİ VE AĞRI
KESİCİ İLAÇ KULLANIM UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammet Mustafa SÜVERAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ YANGI GİDERİCİ VE AĞRI
KESİCİ İLAÇ KULLANIM UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammet Mustafa Süveran

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ediz Dalkılıç

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

1. Özet	ii-iii
2. İngilizce Özet	iv-v
3. Giriş	1-21
4. Gereç ve Yöntem	22-23
5. Bulgular	24-28
6. Tartışma ve Sonuç	29-34
7. Kaynaklar	35-40
8. Teşekkür	41
9. Özgeçmiş	42

ÖZET

Ankilozan spondilit (AS), özellikle aksiyal iskelet ve sakroiliak eklemleri tutan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. AS tanısı alan hastaların tedavilerinde, birinci basamak olarak steroid dışı yangı giderici ilaçlar (NSAİİ) önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AS tanısıyla takipli olan hastaların, tedavi olarak kullandıkları NSAİİ'lere bakış açıları, tedaviden beklentileri, hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek alternatif tedavilerin varlığı ve uygulanabilirliği konusundaki düşünceleri sorgulanmıştır.

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AS tanısıyla takip edilmekte olan 200 hastaya toplam 19 sorudan oluşan anket formu, bir sağlık çalışanı eşliğinde doldurtuldu.

Hastaların 66'sı (%33) kadın, 134'ü (%67) erkek olup yaş medyan değeri 39,5 yıl idi. Kadınların ortalama boyları 160,1 cm, ortalama ağırlıkları 64,6 kg ve ortalama vücut kitle indeksleri 25,3 kg/m² idi. Erkeklerin ortalama boyları 173,4 cm, ortalama ağırlıkları 78,4 kg ve ortalama vücut kitle indeksleri 26,0 kg/m² idi.

Hastaların 2'si (%1) okur-yazar değil, 1'i (%0,5) okur-yazar, 59'u (%29,5) ilkokul, 27'si (%13,5) ortaokul, 61'i (%30,5) lise, 50'si (%25) yükseköğretim-üniversite mezunu idi.

Çalışmaya katılan hastaların 134'ü (%67) NSAİİ'lerin faydalı tedaviler olduğunu düşünürken, 114'ü (%57) bu ilaçların tedavi edici olduğunu, 34'ü (%17) ise kesinlikle tedavi edici olmadığını düşünmekteydi. Hastaların 70'i (%35) ise tedaviye uymadığı zaman kesinlikle herhangi bir sıkıntı yaşamayacağını düşünmekteydi.

Sonuç olarak AS hastaları arasında NSAİİ'lerin, hastalığın tedavisindeki etkinliğinin ve öneminin yeterince anlaşılmadığı görülmektedir. Bu durum, bu grup ilaçların halk arasında sadece "ağrı kesici" olarak tanımlanmasından ve hekimlerin de hastalarla yeterli iletişimi sağlayacak

zamanı bulamadıkları için, bu tedavilerin hastalık patogenezindeki yerini hastalara net olarak aktaramamalarından ileri gelmektedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Yangı Giderici ve Ağrı Kesici İlaçlar



SUMMARY

NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUG USAGE COMPLIANCE AT ANKYLOSING SPONDILITIS PATIENTS

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory disease that affects especially axial skeleton and sacroiliac joints. Genetic and environmental factors take place at the occurrence of the disease. Non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) are the first line therapy for AS patients.

At this study the patients' thoughts about NSAIDs, expectancy from therapy, existence and applicability of alternative remedies on their therapy was inquired.

A questionnaire that comprise of 19 questions was answered by 200 patients that have been observed at the Department of Rheumatology / University of Uludag.

Sixty six (33%) of patients were female, median height was 160,1 cm, median weight 64,6 kg and body mass index (BMI) was 25,3 kg/m². 134 (67%) of patients were males, median height was 173,4 cm, weight 78,4 kg and BMI was 26 kg/m². The median age value was 39,5 years.

Two of the patients (1%) were not literated, 1 (0,5%) was literated, 59 (29,5%) were primary school, 27 (13,5%) were middle school, 61 (30,5%) were high school and 50 (25%) were college graduated.

While 134 (67%) of the patients thought that NSAIDs were salutary therapies, 114 (57%) of them thought NSAIDs were therapeutic and 34 (17%) thought NSAIDs were absolutely useless, as well. Seventy (35%) thought that if they were not compliant on their NSAID therapy, neither problem nor complication could emerge on their surveillance.

As a result, it is obvious that AS patients are not be aware of effectivity and importance of NSAIDs at the therapy of their disease. That's why these drugs are known as only "pain killers" in the public and because of

the lack of the enough time, information about the counter effect in the disease pathogenesis of these drugs can not conferred to the patients by health care providers.

Key words: Ankylosing spondylitis, Non steroidal anti inflammatory drugs



GİRİŞ

1. Ankilozan spondilit hakkında genel bilgiler

AS, heterojen bir hastalık grubu olan spondiloartritlerin en sık görülen ve en şiddetli alt tipidir ve diğer alt tiplerin de sonucu olabilir (1). Günümüzde spondiloartritler daha çok aksiyal iskeleti tutan (aksiyal spondiloartritler; axSpA) ve daha çok periferik tutulumu neden olan (artrit, entezit ve daktilit ile giden periferik spondiloartritler) alt tipler olarak gruplandırılmaktadır. Bu alt gruplardan axSpA spektrumunun en tipik örneğini de AS oluşturmaktadır. Hastalığın ortalama başlama yaşı 24'tür, 10 yaşından önce ve 45 yaşından sonra başlaması pek beklenmemektedir. Hastaların %15'inde hastalık 16 yaşından önce başlar ancak semptomların başlangıcından hastalık tanısına kadar geçen süre 10 yılı bulabilmektedir. Hastalığın yeterince tanınmaması gibi durumların yanında tanı gecikmesinin altında yatan en önemli neden muhtemelen, AS diyebilmek için gerekli radyografik değişikliklerin gelişmesi için genellikle 8-10 yıl gerekmesidir. Bu nedenle uzun yıllardır hastalık tanısının belirli objektifler üzerinden koyulabilmesi için yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

SpA'lar HLA B-27 ile ilişkili olup, aksiyal iskelet tutulumu yanında alt ekstremiteleri tutan asimetrik tipte periferik artrite neden olurlar. Ayrıca iskelet sisteminde entezit olarak bilinen tendon, ligaman ve eklem kapsülü gibi yapıların kemiğe yapışma bölgelerinde inflamasyona da neden olurlar. Yine bu hastalarda psöriazis, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi eklem dışı tutulumlar da görülebilir (2). Semptomlar genelde geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, çoğunlukla sakroiliak eklemlerin tutulması ile başlar. Ancak tanısız özellik gösteren radyografik sakroiliit gelişimi yıllar almakta ve bu durum tanıda gecikmelere yol açmaktadır (3). AS hastalarında %30'a çıkan oranlarda, tipik alt ekstremitte tutulumu fazla olan asimetrik periferik oligoartrit görülebilir. Hastalığın sık görülen ekstra-artiküler bulgularından akut anterior üveit önemli bir yer teşkil etmekteyken, aort yetmezliği, kardiyak iletim

defektleri ve pulmoner fibrozis daha az görülen bulgulardır (4,5). Kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte hastalık remisyon ve alevlenmeler şeklinde seyretmektedir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olma eğiliminde olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği zaman önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilir (4,5).

1.1. Etyopatogenez

1.1.1. Genetik yatkınlık

AS başta olmak üzere SpA grubu hastalıkların ailesel birikim göstermeleri altta yatan genetik faktörlerin rolüne dikkat çekmiştir. Nitekim aile çalışmalarında yazarlar, AS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %80-90'a varabileceğini ileri sürmüşlerdir (6). Yine monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha fazla konkordans görülmesi, hastalığa yatkınlık için genetik faktörlerin, çevresel faktörlerden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (7). Spondiloartritler için major genetik faktör, bir sınıf I major histokompatibilite kompleks (MHC) molekülü olan HLA-B27'dir. Genetik olarak birbirlerinden çok farklı olabilecek popülasyonlarda hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Günümüzde 70'ten fazla alleli tanımlanmış olan HLA-B27'nin B*2705, B*2702 ve B*2704 alt tipleri hastalık gelişimi ile açıkça ilişkili bulunurken B*2706 ve B*2709 AS için oldukça düşük bir risk (koruyucu allel?) getirmektedir (8-13). HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak bazı teoriler ileri sürülmüştür. Geleneksel patofizyoloji çerçevesindeki ilk teoride HLA-B27 molekülünün, CD8 pozitif T lenfositlere öz veya yabancı olabilecek "artritogenik peptidi" sunarak rol oynadığı düşünülmüştür, ancak HLA-B27 transgenik sıçanlarda CD8 pozitif T lenfositlerin rolü olmadığı gösterilmiştir (7,14-16). Son zamanlarda popülerlik kazanan bir teoriye göre HLA-B27 molekülünün β 2 mikroglobulin içermeyen serbest ağır zincirlerinin hücre yüzeyinde eksprese edilerek killer immünglobulin like reseptörler gibi ilgili reseptörler aracılığı ile inflamasyonu tetikledikleri ileri sürülmüştür (17). Ayrıca HLA-B27 ağır zincirinin, endoplazmik retikulum içerisinde, β 2 mikroglobulin ve peptid ile birleşmeden önce yanlış katlandığı ve sonuçta "katlanmamış protein yanıtı" (unfolded protein response; UPR) aracılığı ile inflamasyonu tetikleyebileceği de

düşünülmektedir (17-19). HLA-B27 varlığı kuzey Avrupa ve Amerika'lı AS hastaları arasında %80-90 pozitif olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte genel popülasyonda, beyazlarda HLA-B27 pozitif bireylerin yalnızca küçük bir kısmı AS geliştirmektedir (%5-6) ve bu durum total genetik yatkınlığın ancak %20-40'nın HLA-B27 ile açıklanabileceğini düşündürmektedir (7,20). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan tüm genom ilişki çalışmalarda ve aday gen ilişki çalışmalarında diğer bazı genlerin rolü olabileceği ortaya konulmuştur (21-25).

1.1.2. Enfeksiyon

Chlamydia trachomatis çeşitli hastalıkların yanında ReA için de iyi bilinen bir etkidir. Uzun zamandır AS'de de rol oynayabileceği düşünülmüş ve bazı bildirimler bu hastalarda artmış enfeksiyon sıklığını ortaya koymuştur (26-28).

1.1.3. Sitokinler

TNF- α 'nın AS etiopatogenezindeki rolü için yapılan araştırmalar sürmektedir. TNF- α ekspresyonundaki aşırı artış ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit gelişmektedir (12). Sakroiliak eklem (SİE)'lerden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücrelerde TNF- α mRNA'sı gösterilmiştir (29). AS'li hastalarda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin [IL-2 ve interferon gamma (IFN γ)] ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (29).

1.1.4. İnflamasyon ve Histopatoloji

AS'de inflamasyonun en sık görüldüğü yerler sakroiliak eklemler, entezisler, intervertebral diske yakın vertebral cisimler, periferik eklem sinoviumu, gastrointestinal kanal ve gözdür. Histopatoloji hakkında bilinenler sınırlıdır. AS hastalarında belli başlı histopatolojik bulgular arasında SİE'ler ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu sayılabilir. Entezis; tendon, bağ, eklem kapsülü ve fasiyanın kemiğe yapışma

yeridir. AS'de en sık tutulan entezis bölgesi alt ekstremitelerde özellikle Aşil tendonu ve plantar fasiyanın kalkaneusa yapışma yerleridir (30). Entezial fibrokartilaj, SpA grubu hastalıklarda karakteristik patolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Entezis patolojisinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Yerleşik hastalığı olan olgularda tanımlanmış lezyonlarda CD8+ ve CD4+ T hücrelerini içeren çok miktarda lenfosit varken, erken entezitte (1 aylık-1 yıllık hastalık) baskın olarak CD68+ makrofajlar bildirilmiştir (31). Kemik iliğinde bulunan antijen sunucu hücreler ile fibröz kıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan inflamasyon ve yeni damar oluşumu; subkondral kemik ve fibröz kıkırdağı etkiler. Bu şekilde gelişen inflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozus tamamıyla etkileyecek şekildedir (32). Sakroiliak eklemlerin histopatolojik incelemesinde, erken fazda miksoid görünüşlü kemik iliği ve ardından pannus ve granülasyon dokusu oluşumu ile sinovit olduğu bildirilmiştir (33). T hücreleri (CD4>CD8) ve CD68+ makrofajlara, proliferasyon gösteren fibroblastlar ve neovaskülarizasyon eşlik eder. TNF-alfa ve TGF-beta'nın mRNA ekspresyonu artmıştır. Hafif ancak destrüktif, proliferatif, villöz sinovite, miksoid subkondral kemik iliği değişiklikleri eşlik eder ve eklemi oluşturan dokuların harabiyetine sebep olur. Bu yapı zamanla yerini farklı derecelerde fibröz skar, yeni kemik ve kartilaj dokusuna bırakır. Son aşamayı oluşturan ise kondral füzyon ve ankilozdur (34). Periferik sinovit, adezyon molekülleri ve kemotaktik faktörlerin artmış ekspresyonu ile birlikte endotel hücre aktivasyonu ve artmış vaskülarite gibi diğer inflamatuvar artritlere benzerlik gösterir. İnfiltrat olan hücreler aktif T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, B hücreleri ve CD68+ makrofajlardan oluşur (34). AS'de eklem kapsülleri, ligamentöz yapılar, özellikle manubriosternal eklemler, simfizis pubis ve intervertebral diskler olmak üzere kartilajinöz yapılar, iliak kanatlar, trokanterler, patella, kalkaneus ve omurlar öncelikli olmak üzere ligamentlerin kemiğe yapışma noktaları (entezis), apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyası etkilenen yapılardır. Entezis ve ligamentöz yapılarda oluşan inflamasyonu (entezitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme fazı izler.

Kıkırdak oluşmadan kemikleşme gerçekleşir. Bu benzer patolojik bulgular, spinal ligamanların herhangi bir bölgesinde ve annulus fibrozusta da görülür. Annulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi sonucu sindesmofitler oluşur. Kemikten kıkırdak dokuya geçişin olduğu diskle omur cismi arasındaki “end-plate”de kronik inflamatuvar hücrelerin varlığı, granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür. AS’ye özgü bir bulgu olan, hastalığın geç döneminde, omur cisimleri arasında diski geçen yeni kemik köprüleri oluşur. Kemik köprüleri omuz, kalça gibi eklemlerde de görülebilir (31).

1.2. Sınıflandırma kriterleri

AS sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferasında geliştirilmiştir (3). Bu kriterler ile sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek olmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur (4). Bu durum 1966 yılında New York kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (5). Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroileit geliştiği ve bunun AS’nin ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroileit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS’li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar bileşkede veya lumbal omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2,5 cm altında göğüs ekspansiyonu”nun duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş, inflamatuvar bel ağrısının (İBA) özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (6). Son haliyle New York kriterleri (Tablo 1) günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur.

AS yanında ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları (7) bir kriter seti ileri sürmüşler ve girişte (zorunlu kriteri olmadığı için) hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun, sınıflanmasına

Tablo-1: Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri (6)

Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroileit
2. Unilateral grade 3-4 sakroileit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

olanak tanımışlardır. Hemen ertesinde bildirilen Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterleri (8) geliştirilmiştir ve en çok referans gösterilen kriter setlerinden biri olmuştur. ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani andiferansiye spondiloartrit (uSpA) hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (9). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Öyle ki 1080 AS hastasının dâhil edildiği bir çalışmada HLA B27 pozitif hastalarda ortalama 8,5 yıl ve HLA B27 negatif olan hastalarda ortalama 11,4 yıl tanısal gecikmenin varlığı gösterilmiştir (10,11). Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroileit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (10). Hastalık süresinin radyografik sakroileit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve ≥20 yıl

olanlarda %86 radyografik sakroileit kanıtı olduğu bulunmuştur (12). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroileitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıtmamasıdır (13). Son dönemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın erken döneminde radyografik sakroileit gösterilememesi, aksiyal iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'te görülen çoğu patolojik durumun fibröz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRI'nın, kemik iliği ödeme neden olması nedeniyle, osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (14).

Radyografik sakroileit gelişmeden önce MRI ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya ≤ 10 yıl semptom süresi olan 236 AS ve ≤ 5 yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyal SpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyal SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür (15). Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur.

Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroileit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroileit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroileit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedendir ki başlıca aksiyal yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik (nonradyografik) evre -

[Undiferansiyel] aksiyal SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir. Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAİİ ile sınırlı kaldığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS'de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısız gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi (9,18). Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRI ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (18). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA'ların daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (19). Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının (inflamatuvar bel ağrısı-IBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında alternatif Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (Tablo 2) ve yaygın bir şekilde kullanılan IBA kriterlerine (20) alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden (13) sonra aynı grup tarafından yeni "uzmanlara göre IBA kriterleri" geliştirilmiştir (21). Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş yani erken aksiyal SpA'ları da içerecek bir sınıflama kriter seti geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri 20 uzmana "kağıt hastalar" şeklinde sunulmuş ve hastaları "SpA" veya "değil" şeklinde tanımlamaları istenmiştir (22). Ayrıca bu hastaların %96'sının radyografik sakroileiti olmadığı için olası aksiyal SpA olarak lokal romatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu çalışma sonucu, öncelikle 33 hastanın

Tablo-2: İnflamatuvar bel ağrısı Kriterleri

Calin Kriterleri (20)
1.40 yaş altı başlangıç
2.Bel ağrısının >3ay sürmesi
3.Sinsi başlangıç
4.Sabah katılığının varlığı
5.Egzersizle düzelme
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir
Berlin kriterleri (13)
1.>30 dakika sabah katılığı
2.İstirahatle değil egzersizle düzelme
3.Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma
4.Alterne gluteal ağrı
Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'si olmalıdır.
Uzmanlara göre İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri (21)
1.40 yaş altı başlangıç
2.Sinsi başlangıç
3.Egzersizle düzelme
4.İstirahatle düzelme
5.Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir

SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu çalışmayla sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRI bulguları [27/71 hastada (%38) MRI pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21,1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra kriter geliştirme aşamasında yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRI'nın, aksiyal SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken (OR 45) olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyal SpA

sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır (16). Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların ortalama semptom süresinin 6.1 yıl olduğu gösterilmiştir. Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60,2) aksiyal SpA, 258 hastanın (%39,8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, Spa grubunda %29,7 ve diğer grupta %10,7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRI, 130 tanesi Spa olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 (%76) hastada yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, IBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85,7-89,3 ve özgüllüğü %69,4-76,7 olarak bulunmuştur. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97,3) klinik kolun birleştirilmesinin özgüllük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgüllüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRI'nın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85,1, özgüllüğü %65,1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82,9 ve %77,5 olarak bulunmuştur.

Sonuçta; görüntüleme kolunun yanı sıra ön koşul olarak HLA B27'nin pozitifliğine dayalı klinik kol geliştirilerek kriter setine, son şekli verilmeye çalışılmıştır (şekil 1). Ancak son kriter seçimine ASAS üyelerince yapılan oylamada karar verilmiştir.

Tablo-3: Spondyloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri

Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri	
≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı <45 yaş hastalarda	
Görüntülemelerde sakroileit* + ≥ 1 SpA# bulgusu	HLA-B27 + ≥ 2 SpA# bulgusu
*Görüntülemelerde sakroileit: -MRI’da SpA ilişkili sakroileiti şiddetle düşündüren aktif(akut) sakroileit -Modifiye New York Kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	
#SpA bulguları: -Artrit -Entezit -Üveit -Daktilit -İnflamatuvar bel ağrısı -Psöriazis -Crohn hastalığı/Ülseratif kolit -NSAII’ya iyi yanıt	

Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82,9 ve özgüllüğü %84,4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu 5,3 ve negatif likelihood ratiosu 0,20 olduğu gösterilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60,2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için posttest olasılığı %89'a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23,5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRI'ya ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

1.3. Ankilozan Spondilit Kliniği

1.3.1. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

AS ile ilgili ilk semptomlar genellikle geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar. Hastaların yaklaşık %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce başlar. AS'nin en önemli klinik özelliği sakroileit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumudur. Bu nedenle çoğu hasta klinik olarak bel veya kalça ağrısı ile başvurmaktadır (23). Kalça ve/veya lomber bölgeye lokalize sinsi, derin, künt bir ağrı ve aynı bölgelerde eşlik eden bir kaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgular olabilir. Aktivite ile semptomlar düzelirken, istirahat ile geri döner. Ağrı birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateraldir ve geceleri daha fazladır. Uyluk posterioruna yayılabilir. AS için, sakroiliak eklem inflamasyonu patognomoniktir. Simetrik sakroileit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski PsA'lı olguların %67'sinde gözlenir (24). ReA, PsA, EA ve uSpA sakroileitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimetriktir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmofitler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ona bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Bununla birlikte her hastada sindesmofit gözlenmez. Hastalık süresi 10 yıldan az olan olguların sadece %25'inde sindesmofit ortaya çıkmakayken, 20 yılın üzerindeki hastalarda bu oran %60'lara varmaktadır (22). Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki (entezis noktaları) enflamasyona entezit denir ve SpA grubu hastalıklarda gözlenen diğer önemli ortak kas iskelet tutulumudur. SpA'da eklem hareketinin fazla olduğu fibrokartilaj yapıdaki entezis bölgelerinde enflamasyon olur. Klinikte en sık aşil tendiniti ve plantar fasiit şeklinde

görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğundan şikayet ederler (25).

Bu grup hastada ortak görülen ve kas iskelet sistemini ilgilendiren son bulgu özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimetric ve oligoartiküler etkileyen periferik artrittir. AS'de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da yardımcı olabilir. PsA'da periferik eklem tutulumu; distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetric saçılmış oligoartrit, daktilit, artrit mutilans şeklinde olup, simetric poliartrit kliniğiyle de karşımıza çıkabilmektedir.

1.3.2. Eklem Dışı Tutulum

Spondiloartritli hastaların hemen tüm alt tiplerinde görülebilecek oldukça heterojen eklem dışı tutulumlar gözlenebilmektedir. Göz (akut anterior üveit, konjunktivit), cilt (psöriazis, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum) ve mukoza (ülseratif kolit veya Crohn hastalığı, oral aftlar, prostatit, servisit, üretrit) tutulumları bunların başlıca örneklerini oluşturmaktadır. AS'de nadiren aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları ve miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir (26).

1.3.2.1. Ankilozan spondilit ve kardiyovasküler hastalık riski

AS ile ilgili ilk semptomlar hastaların %80'inde 30 yaşından önce geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar (27). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmotiler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ona bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum morbiditeye katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte süregelen inflamasyonla ilişkili olarak morbidite ve mortaliteye katkısı olan bir diğer durum da artmış kardiyovasküler hastalık riskidir (35). Aterosklerozun erken belirteci olan endotel disfonksiyonunda artış gibi, metabolik sendrom sıklığı da artmıştır (35).

Romatoid artritte kardiyovasküler risk artışı uzun süredir bilinmektedir. Hatta Avrupa romatoloji rehberlerinde kardiyovasküler risk artışının göz önünde bulundurulması gerektiği, hastalık aktivitesinin kontrol edilmesi ve belki bu şekilde kardiyovasküler riskin azaltılabileceği vurgulanmıştır (8). Aynı rehberde AS'nin de kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili

olduğu belirtilmiştir. Çok yakın bir dönemde ankilozan spondilitli hastalarda miyokard infarktüsü (MI) ve strok gibi kardiyovasküler olayların sıklığına dair bir meta-analiz yayımlanmıştır (9). Söz konusu yazıda aynı yazarların 2009 yılında yaptıkları meta-analize dahil edilenlerle birlikte 941 yazı içerisinden 17 makalenin analize uygun olduğu grlmştr. Sonuç olarak yaklaşık 52.000 AS hastası ve 1.400.000 kontrole ait bu değerlendirmede 12 çalışmada MI ve 11 çalışmada strok verisi sunulduğu grlmştr. Ortalama 15 yıllık takipte AS hastaları arasında MI sıklığı %5.3 (%95 CI: %1.6-11) ve kontrollerde %2.5 (%95 CI: %1.8-3.4) bulunmuştur. Yapılan meta-analizde AS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde Mİ sıklığı artışından (OR=1,6 [%95 CI: %1.32-1.93]) bahsedilmektedir. Yine bu makalede (9) AS hastaları arasında strok insidansı %3.6

(%95 CI:%1.5-6.5) ve kontrol grubunda %1.78 (%95 CI: %1.75-1.80) bildirilmiş ve strok riski de MI riski gibi AS hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (OR=1.50 [%95 CI: %1.39-1.62]).

AS hastalarında kardiyovasküler risk artışının biliniyor olmasının bu grup hastalara bakım sunan sağlık görevlileri tarafından hastaların sigara, hipertansiyon, dislipidemi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması yanında aktivite düzeyinin artırılması gibi bazı önlemler alınmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu grup hastalarda hala kardiyovasküler risk artışının tam olarak nasıl geliştiği bilinmemektedir. Romatizmal hastalıklarda sistemik inflamasyonun temel rolü olduğuna inanılmaktadır. Yine bu durumun daha önce bildirildiği gibi hipertansif sigara iicilerinin bu gruplarda yaygın olması veya pro- aterojenik risk profilinin daha sık görülmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat toplumdaki benzerlerinden farklı olarak romatizmal hastalıklarda artmış kardiyovasküler riskin tamamıyla geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı görüşü hakim olup yeni bazı risk faktörlerinin ortaya konulması yönünde çabalar giderek yoğunlaşmaktadır. Bu süreçte süregelen inflamasyonun rolü ön plandadır. AS'de inflamasyon sürecinde en önemli rolü olan sitokinler TNF ve IL-6 dir. Bir pro-inflamatuvar sitokin olarak IL-6 pleiotropik bir fonksiyon göstermektedir. İnsan bedeninde kontraktil bir organ olduğu bilinen iskelet

kasının hatırı sayılır miktarda IL- 6 salgıladığının (35,36) gösterilmesinden sonra dikkatler inflamatuvar hastalıklarda da adipomyokinlere yönelmiştir. Myokinlerin de adipomyokinler gibi kolesterol metabolizması, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (40,41).

1.3.2.1.1. IL-6

Hem kas hem yağ dokudan salınır ve her iki doku üzerinde potansiyel rolü olduğu için adipomiyokinlere iyi bir örnektir. IL-6 seviyeleri akut egzersiz sonrası egzersizin süresi ile artacak biçimde yükselir (31-33) ve egzersiz sonrası dönemde düşer (34). Buna ek olarak adipoz dokudan salınımı vücut yağ içeriği ile doğru orantılıdır; vücut yağ oranının artması plazma IL-6 seviyesinin yükselmesiyle sonuçlanır (42). İnsülin direnci olduğunda insan adipoz hücrelerinden salınımı artar (16). Obez insanlarda düzeyleri yükselir (43) ve tip 2 DM ile ilişkilidir (42,44). Bariatrik cerrahi sonrası IL-6 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (45). IL-6 ekspresyonunun, obezite gelişimi ve insülin rezistansına katkıda bulunan IKK Beta ve NF-kappa B sinyal yolları tarafından artırıldığı bilinmektedir (7,46). Buna ek olarak IL-6'nın karaciğer ve adipositlerde insülin sinyal yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir (16,47). In vitro çalışmalarda IL-6'nın hepatosit ve adipositlerde insülin direncini artırdığı görülmüştür (16). Yüksek doz rekombinant IL-6 tedavisi sonrası iskelet kasında da insülin direncinin arttığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (48). Bununla birlikte paradoksik olarak egzersiz sonrası IL-6'nın artıp insülin duyarlılığını artırdığı da bildirilmektedir. İlginç bir şekilde in vitro çalışmalarda rekombinant IL-6'nın birkaç dakika ile saat arasında oldukça kısa bir dönem iskelet kası üzerinde glukoz alımı veya oksidasyonunda artış gibi pozitif otokrin bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genç erkeklerde yapılan bir çalışmada istirahat halinde IL-6'nın fizyolojik konsantrasyonları vücutta glukoz kullanımını, alımını ya da endojen üretimini etkilemediği gösterilmiştir. Bazı kanıtlar IL-6'nın sistemik etkilerinin olabileceği yönündedir. IL-6 farelerde geç başlangıçlı obeziteye, bozulmuş glukoz toleransına neden olur (49). Sonuç olarak IL-6 iskelet kasından kontraksiyonla salınabilir; akut dönemde insülin bağımlı glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonu üzerinde yararlı etkileri

görülmektedir. Bu bulgular iskelet kasında kontraksiyon boyunca olurken adipositlerden salınan IL-6'nın kronik yüksekliğinde insülin direnci artmaktadır. Buna ek olarak Weigert ve arkadaşları IL-6'nın hedef doku üzerinde farklı etkileri olduğunu öne sürmüştür. Karaciğer ve yağ dokusu gibi enerji depolayan dokularda insülin etkisini azaltırken, iskelet kası gibi enerji kullanan dokularda insülinin etkisini artırmıştır (50).

1.3.2.1.2. IL -8

Aterojenik özellikte bir kemokindir. Monositlerin makrofajlara dönüşmesine yardımcı olur. İnfeksiyonlara karşı korumada etkilidir. Obezite ile yükseksebilir ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini artırır. IL-1 ve TNF-a tarafından indüklenir, immün yanıtta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini sağlar ve lizozomal enzim salınımı artırır (51).

1.4. Tedavi

AS tedavisi; semptom ve bulgular, hastalık aktivitesi ve şiddeti, işlevsel durum, deformiteler, genel sağlık durumu, eşlik eden durumlar ve hastanın isteklerine bağlı olarak bireye göre düzenlenmelidir. En uygun tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu gerektirmektedir. Semptomlara, hastalığın şiddetine ve ilaç tedavisine göre uygun izlem de önemlidir (52). ASAS ve EULAR 2006 yılında AS'nin tedavisi için bilimsel kanıt ve uzman düşüncelerine dayanan 10 anahtar öneri yayımlamıştır (53). AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri (54):

a. Genel tedavi: AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyal, periferik, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine / inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.

b. 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.

c. Farmakolojik olmayan tedavi: AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri oldukça önem arz eder. 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.

d. Eklem dışı tutulum ve komorbidite: Psoriasis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar, her biri kendi alanında uzman kişilerle işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır.

e. NSAİİ: Coksibleri içeren NSAİİ'ler ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek tedavi 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 önünde bulundurulmalıdır.

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

g. Lokal ve sistemik kortikosteroidler: Musküloskeletal inflamasyona lokal kortikosteroid (KS) enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyal hastalıkta sistemik KS'lerin etkinliği kanıtlanamamıştır.

h. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARDs): Aksiyal hastalığı tedavi etmede salazopyrin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artrit olan hastalarda salazopyrin düşünülebilir.

i. TNF-a inhibitörleri: Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyal hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem tutulumu, entezit ve aksiyal tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağlandığını destekleyen kanıt yoktur; fakat İBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda

farklı bir grup TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'de TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

j. Cerrahi Eklem replasmanı: Refrakter ağrısı ve engelliliği 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.

1.4.1. Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemlileri hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir ve bireysel ya da grupla, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkin bulunmuştur (54). Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca bir vaka çalışması da karbohidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (55).

1.4.2. Farmakolojik Tedaviler

1.4.2.1. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar AS'li hastalarda sıklıkla kullanılan birinci basamak tedavidir. ASAS/EULAR önerilerinde ise coxib içeren NSAİİ'ler ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmiştir (54). Farklı NSAİİ'lerin çalışmalarında diğerlerine göre daha üstün bir ilaç gösterilememiştir. Aralıklı ve düzenli NSAİİ tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada düzenli kullanımın 2 yılda radyolojik progresyonu geriletmediği gösterilmiştir (56). NSAİİ seçimi ve kullanım şekli hastada gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkiler oluşma riskine göre yapılmalı ve sürekli NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır (57).

1.4.2.2. Kortikosteroidler (KS)

Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immunsupresif etkilerinden dolayı birçok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılırken, AS'de oral ve intravenöz KS'nin etkisini gösteren fazla sayıda çalışma yoktur (58). Tek eklemde kronik artrit olan ve entezopatili hastalarda lokal KS enjeksiyonu

önerilmektedir. SİE'ye KS enjeksiyonunun etkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (10,59)

1.4.2.3. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

1.4.2.3.1. Sülfasalazin (SSZ)

Oral olarak alınır, salisilik asit ve sülfapiridinden oluşmaktadır (52). AS tedavisinde üzerinde en çok çalışılan DMARD'dır. Yapılan bir derlemede yüksek sedimentasyon (ESH) ve periferik artriti olan erken dönem AS'li hastalarda SSZ'nin faydalı olabileceği gösterilmiştir (60). ASAS/EULAR önerilerinde aksiyal tutulumlu AS tedavisinde yeri olmadığı ve periferik tutulumlu AS tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Döküntü, bulantı, ishal ve nadir olarak agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir (61).

1.4.2.3.2. Metotreksat (MTX)

Folik asit analogudur. Yapılan çalışmalarda aksiyal tutulumu etkisinin olmadığı, periferik eklem tutulumunda ise etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt olmadığı gösterilmiştir (62). Haibel ve ark. (63), NSAİİ'ye dirençli AS'si olan hastalara 16 hafta süre ile haftada bir subkutanöz 20 mg metotreksat uyguladıkları çalışmalarında aksiyal tutulumu hiçbir yararının olmadığını bildirmişlerdir.

1.4.2.3.3. Leflunomid

AS'nin aksiyal bulguları üzerine etkili değildir ancak periferik tutulumda fayda sağlayabilir. Leflunomid ile yapılmış çok fazla çalışma yoktur (64).

1.4.2.3.4. Talidomid

Nöropati ve teratojenik etki nedeniyle kullanımı kısıtlı olan ve TNF alfa inhibisyonu yapması nedeniyle AS tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (65).

1.4.2.3.5. Bifosfonatlar

Bifosfonatlardan olan pamidronat antiinflamatuvar etkilidir ve osteoklastlar üzerine inhibitör etkisinden dolayı romatizmal hastalıklarda kullanılmıştır. Pamidronatın, osteoporozu önlemenin yanı sıra AS hastalarında klinik ve radyolojik iyileşme sağladığını gösteren çalışma mevcuttur (66).

1.4.2.3.6. Biyolojik tedaviler

Ankilozan spondilitli hastalarda TNF–a'nın serumda ve sakroiliak eklemlerde artmış ekspresyonu gösterilmiştir (67). TNF-a, AS'deki inflamasyon ve eklem hasarından sorumlu olan en önemli sitokinlerdendir. Bu sitokinin engellenmesiyle de inflamasyon ve eklem hasarının azaltılabilmesi öngörüsüyle anti TNF-a tedaviler geliştirilmiştir (64). Daha önceki çalışmalar infliximab, etanercept ve adalimumabın iyi güvenlik profiliyle klinik olarak eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (68-70). Şu anda AS'li hastaların tedavisinde infliximab, adalimumab, etanercept ve golimumab kullanılmaktadır. 2010 yılında ASAS önerileri; AS'li hastalarda anti TNF-a tedavi kullanımı için güncellenmiştir (71).

1.4.2.3.6.1. İnfliximab

Monoklonal kimerik formda bir antikordur. TNF-a'ya yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanır. İntravenöz yoldan 3-5 mg/kg dozda 6-8 haftada bir uygulanmaktadır. ASSERT çalışma grubu tarafından infliximab ile tedavi edilen hastalarda ağrıda, fonksiyonda, hastalık aktivitesinde ve MR ile belirlenmiş spinal inflamasyonda iyileşme gösterilmiştir (68).

1.4.2.3.6.2. Adalimumab

İnsan monoklonal antikordur. TNF-a'ya yüksek affinitede bağlanarak TNF-a'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler. 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (52). 2009 yılında yapılan bir çalışmada spinal füzyon gelişmiş AS'li hastalarda adalimumabın olumlu etkileri bildirilmiştir (72).

1.4.2.3.6.3. Etanercept

TNF-a ve lenfotoksin alfayı bağlayan dimerik çözünebilir TNF reseptörüdür (52). Haftada 2 kez 25 mg ya da 1 kez 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Etanerceptin ileri-şiddetli spinal spondiliti olan AS'li hastalarda BASDAI, BASFI, BASMI ve CRP üzerinde iyileşme yaptığı gösterilmiştir (73).

1.4.2.3.6.4. Golimumab

TNF-a spesifik insan IgG monoklonal antikordur. Aylık 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada aylık 50 mg golimumab ile ASAS 20, ASAS 40 yanıtlarında, SF36, BASDAI ve BASFI'de

anlamalı iyileşme bulunmuştur (74). Biyolojik tedavilere AS'li hastalarda yanıt hızlıdır. Tedaviden yanıt alınamayan ya da yan etki nedeniyle kesilen hastalarda farklı gruptan bir anti TNF-a tedavi etkili bir strateji olabilir. Kısa hastalık süresi, genç yaş, daha iyi fonksiyonel durum, yüksek inflamatuvar belirteçler, HLA-B27 pozitifliği ve yüksek spinal MR skorları anti TNF-a tedaviye yanıtı artıran faktörlerdir (75). Anti TNF-a tedavisi yan etkileri de olan bir tedavidir. En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Ayrıca infliximab alan hastalarda infüzyon reaksiyonu da görülebilir. Her iki yan etki de çok az hastada tedavinin kesilmesini gerektirir. Bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve latent tuberküloz reaktivasyonu gibi yan etkiler görülebilir (76). Lupus benzeri sendrom gibi otoimmün sendromlara yol açabilir. Nadir de olsa demiyelinizan hastalık bildirilmiştir (77).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10 Şubat 2015 tarihli ve 2015-3/32 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu araştırmaya 15.02.2015-19.07.2015 tarihleri arasında UÜ-SUAM İç Hastalıkları Anabim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı'nda Ankilozan Spondilit tanısıyla takipli olan 200 hasta alınmıştır. Hastalara toplam 19 sorudan oluşan anket formu, rutin poliklinik muayeneleri esnasında, çalışmaya dair gerekli bilgi verilip onayları alındıktan sonra bir sağlık çalışanı eşliğinde doldurtulmuştur. Yüz yüze görüşmeler her hasta için toplam 15 dakika sürmüştür.

Anketin ilk kısmında hastaların demografik verileri, eğitim durumları, ek hastalıkları, alışkanlıkları ve aile öyküleri sorgulanmıştır.

Anketin ikinci kısmında hastalara NSAİİ ile ilgili bilgilerinin olup olmadığı, bilgi sahibi iseler bilgilendirmenin ne şekilde elde edildiği, bu ilaçların kullanımına dair herhangi bir endişe taşıyıp taşımadıkları, bu ilaçların kullanımı esnasında herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği, geliştii ise ne yapıldığı, bu grup ilaçların, hastalığın tedavisinde ne şekilde yer aldığı konusunda bilgilendirilip bilgilendirilmedikleri, bu grup ilaçları kullanırken tedaviden beklentileri, egzersiz alışkanlıkları, alternatif tedaviye bakış açıları, alternatif tedavi kullanıp kullanmadıkları ve her iki durumda da hangi rasyonele bağlı kaldıkları, bitkisel ilaçlara bakış açıları ve bu tür ilaçların yan etkilerine dair fikir sahibi olup olmadıkları sorulmuştur.

Anketin son bölümünde ise hastalara, günlük yaşamlarını idame ettirirken hastalığa bağlı hissettikleri şikayetler "Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)" formundaki skalalar, 10 üzerinden puanlandırılarak verilendirilmiştir. Mevcut form A ve B bölümlerinden oluşmakta olup, A bölümünde 4, B bölümünde 2 soru yer almaktadır. Test sonucu; B bölümündeki 2 sorunun aritmetik ortalamasının A bölümündeki 4

sorunun toplamına katılarak 5'e bölünmesiyle elde olunmuştur. Bu sonuca göre hasta skorları; "<4: Hafif Aktivite", "4-5 arası: Orta Düzey Aktivite" ve ">5: Şiddetli Aktivite" olarak sınıflandırılmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya toplam 200 gönüllü hasta dahil edildi. Hastaların 66'sı (% 33) kadın, 134'ü (%67) erkek olup yaş medyan değeri 39,5 yıl idi. Kadınların ortalama boyları 160,1 cm, ortalama ağırlıkları 64,6 kg ve ortalama vücut kitle indeksleri 25,3 kg/m² idi. Erkeklerin ortalama boyları 173,4 cm, ortalama ağırlıkları 78,4 kg ve ortalama vücut kitle indeksleri 26,0 kg/m² idi.

Hastaların 2'si (%1) okur-yazar değil, 1'i (%0,5) okur-yazar, 59'u (%29,5) ilkokul, 27'si (%13,5) ortaokul, 61'i (%30,5) lise, 50'si (%25) yüksek okul-üniversite mezunu idi.

Hastaların 149'u (%74,5) evli, 40'ı (%20) bekar, 5'i (%2,5) boşanmış/ayrı ve 6'sı (%3) dul idi.

Hastalar meslek gruplarına göre sınıflandırıldılar: buna göre işçi+teknisyen toplamı 64 kişi (%32), memur+öğretmen+mühendis toplamı 24 kişi (%12), serbest meslek+esnaf+çiftçi+güvenlik personeli toplamı 47 kişi (%23,5), emekli 15 kişi (%7,5), sağlık çalışanı 3 kişi (%1,5), ev hanımı 40 kişi (%20) ve öğrenci 7 kişi (%3,5) idi.

Hastaların ailesinde romatizmal hastalık öyküsü sorgulandığında 50'sinin (%25) bu yönde pozitif bilgi verdiği görüldü. Bu hastaların 37'sinin (%74) birinci derece, 12'sinin (%24) ikinci derece, 1'inin (%2) ise hem birinci hem ikinci derece yakınlarında romatizmal hastalık bulunmaktaydı.

Alışkanlıkları sorgulandığında hastaların 60'ının (%30) sigara kullanmadığı, 66'sının (%33) kullanıp bıraktığı ve 74'ünün (%37) halen aktif sigara içisi olduğu görüldü. Alkol kullanan hasta sayısının 36 (%18), kullanıp bırakanların 42 (%21) ve aktif kullananların 36 (%18) kişi olduğu izlendi.

Ek hastalıkları sorgulandığında hastaların 36'sının bu yönde pozitif yönde bilgi verdikleri görüldü. Bu hastaların 5'inde (%13,9) diyabet, 18'inde (%50) hipertansiyon, 7'sinde (%19,4) koroner arter hastalığı , 4'ünde (%11,1) hepatit ve 2'sinde (5,6) ülseratif kolit tanısı mevcuttu.

Hastaların 5'inde (%2,5) kalça protezi bulunmaktaydı.

Hastaların semptom başlangıcından tanı almalarına kadar geçen

süre erkeklerde ortalama 42,8 ay, kadınlarda ise 50,6 ay olarak saptandı.

Hastaların 48'i (%24) NSAİİ'lerin kesinlikle faydalı tedaviler olduğunu, 86'sı (%43) faydalarının kısmen olduğunu ve 17'si (%8,5) kesinlikle faydasız olduklarını düşünmekteydi. 38 hasta (%19) ise kararsız kaldı.

Hastaların 38'i (%19) AS'den bir gün tamamen kurtulacağını düşünürken, 45'i (%22,5) bu ifadeye kısmen katıldığını beyan etti. 35 hasta (%17,5) hastalıktan kesinlikle tamamen kurtulamayacağını düşünürken, 51 hasta (%25,5) bu konuda kararsız kaldı.

Hastaların 66'sının (%33) NSAİİ'lerin yan etkileri konusunda endişelerinin olduğu görülürken, 69'u (%34,5) kısmen endişeli olduklarını bildirdi. 10 hastanın (%5) herhangi bir endişesi bulunmazken, 40 hasta (%20) bu konuda kararsız kaldı.

NSAİİ'lerin hastalığı tedavi edici olup olmadığı hususundaki soruya hastaların 37'si (%18,5) tedavi edici olduğu yönünde görüş bildirirken, 77'si (%38,5) bu seçeneğe kısmen katıldı. Hastaların 34'ü (%17) bu ilaçların kesinlikle tedavi edici olmadığını belirtirken, 44 hasta (%22) bu konuda kararsız kaldı.

NSAİİ ile tedaviye uyulmadığı zaman herhangi bir problemle karşılaşılıp karşılaşmayacakları sorulduğu zaman hastaların 54'ü (%27) herhangi bir problemle karşılaşacaklarını düşünmediklerini, 50'si (%25) bazı problemlerle karşılaşabileceklerini fakat bu problemlerin çok sorun çıkaracağını düşünmediklerini belirtirken, 70 hasta (%35) kesinlikle problem yaşayacağını düşündüğünü bildirdi. Bu konuda 26 hasta (%13) kararsız kaldı.

Bitkisel ilaçların yan etkilerinin sorgulandığı soruda hastaların 31'i (%15,5) kesinlikle yan etkilerinin olduğunu, 59'u (%29,5) bazı hafif yan etkilerinin olabileceğini belirtirken, 19'u (%9,5) kesinlikle yan etkilerinin olduğunu düşünmediğini belirtti. 91 hasta (%45,5) bu konuda kararsız kaldı.

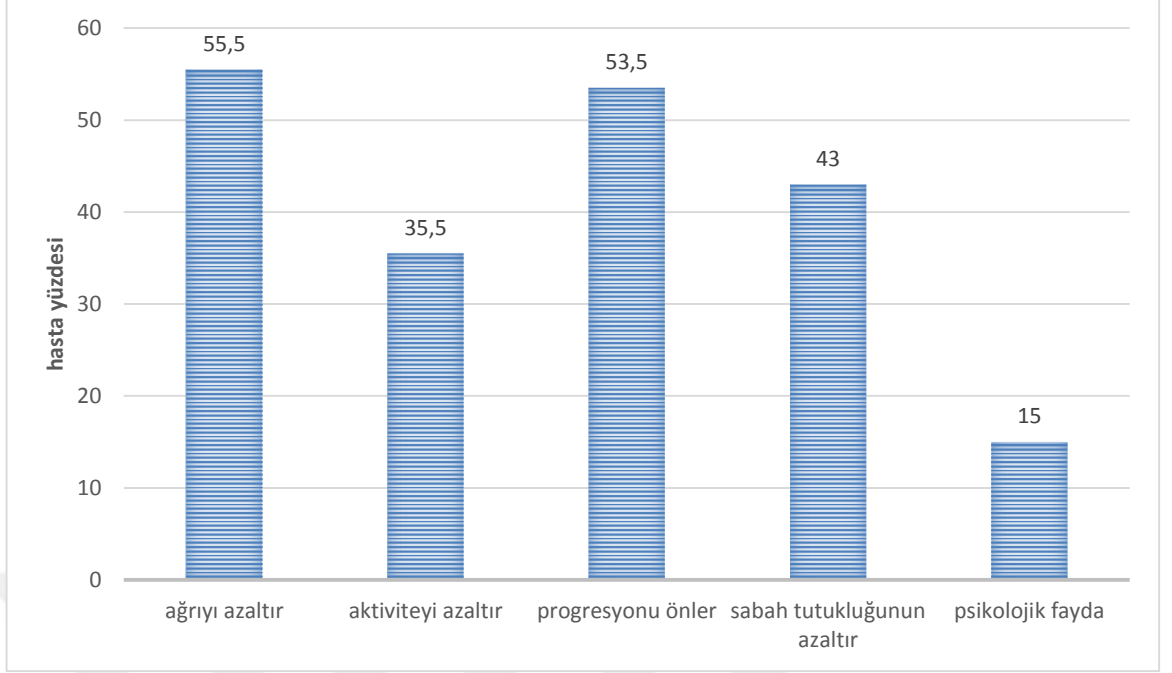
NSAİİ'lerin olası yan etkileri konusunda bilgilendirilme durumları sorulduğunda hastaların 163'ü (%81,5) bu konuda bilgisinin olduğunu belirtti. Bu hastalardan 100'ü (%62,5) doktorundan, 20'si (%12,5) çevresinden, 46'sı (%28,6) internetten, 17'si (%10,6) yan etki yaşamış olan diğer hastalardan, 63'ü (%39,4) ilaç prospektüsünden, 20'si (%12,5) bire bir yaşayarak bilgi

sahibi olduğunu belirtti.

En çok endişe ettikleri ilaç yan etkisi sorulduğunda hastaların 76'sı (%47) gastrointestinal sisteme dair yan etkilerden, 90'ı (%55,9) böbreklerinin zarar görmesinden, 34'ü (%21,1) allerji gelişiminden, 17'si (%10,6) hipertansif atak gelişiminden, 30'u (%18,6) beyin hasarı oluşmasından, 27'si (%16,9) vücutta ödeme sebep olmasından ve 13'ü (%8) kansere yol açmasından endişe ettiğini belirtti.

Daha önce herhangi bir yan etki yaşayıp yaşamadıkları sorgulandığı zaman hastaların 34'ünün (%17) bu yönde hikaye verdikleri görüldü. Gastrointestinal sisteme ait yan etki yaşayan hasta sayısı 15 (%44,1), cilt problemleri yaşayan hasta sayısı 13 (%38,2), akut böbrek hasarı gelişen hasta sayısı 2 (%5,8), karaciğer enzim yüksekliği ve tüylenme gelişen hasta sayısı 4 (%11,6) olarak saptandı. Bu hastalara yan etki geliştiğinde nasıl hareket ettikleri sorulduğunda 16'sının (%47,1) tedaviye aynı şekilde devam ettiği, 6'sının (%17,6) tedaviye ara verdiği, 12'sinin (%35,3) tedaviyi bıraktığı sonucuna ulaşıldı.

NSAİ'lerin AS tedavisinde ne amaçla kullanıldığına dair bilgilendirilme yapıp yapılmadığı sorulduğu zaman hastaların 153'ü (%76,5) bu konuda bilgilendirildiğini belirtti. Bu hastalardan 111'i (%72,1) tedavinin ağrılarında azalma sağlayacağına, 71'i (%46,1) hastalık aktivitesini azaltacağına, 107'si (%69,5) hastalığının ileri safhalara ilerleyişini engelleyeceğine, 86'sı (%55,8) sabah tutukluğunu azaltacağına ve 30'u (%19,6) bu ilaçların kendisini psikolojik olarak rahatlatacağına dair bilgilendirildiğini belirtti.



Şekil-1: NSAİİ ile ilgili bilgilendirilme durumları

Hastalara NSAİİ tedavisinden beklentileri sorulduğu zaman 88'i (%44) hastalığın tamamen iyileşmesini, 124'ü (%62) ağrılarının azalmasını, 125'i (%62,5) hareketlerini yaparken kısıtlanmanın azalmasını beklediğini belirtirken, 17 hasta (%8,5) herhangi bir beklentisinin olmadığını belirtti.

Hastaların 26'sı (%13) sadece NSAİİ kullanımı ile hastalığı kontrol altında tutulan ve herhangi bir aktif şikâyet yaşamayan grubu oluşturmaktaydı. Bu grup ilaçlardan fayda görmediği için biyolojik tedavilere geçilen hasta sayısı 174 (%87) idi.

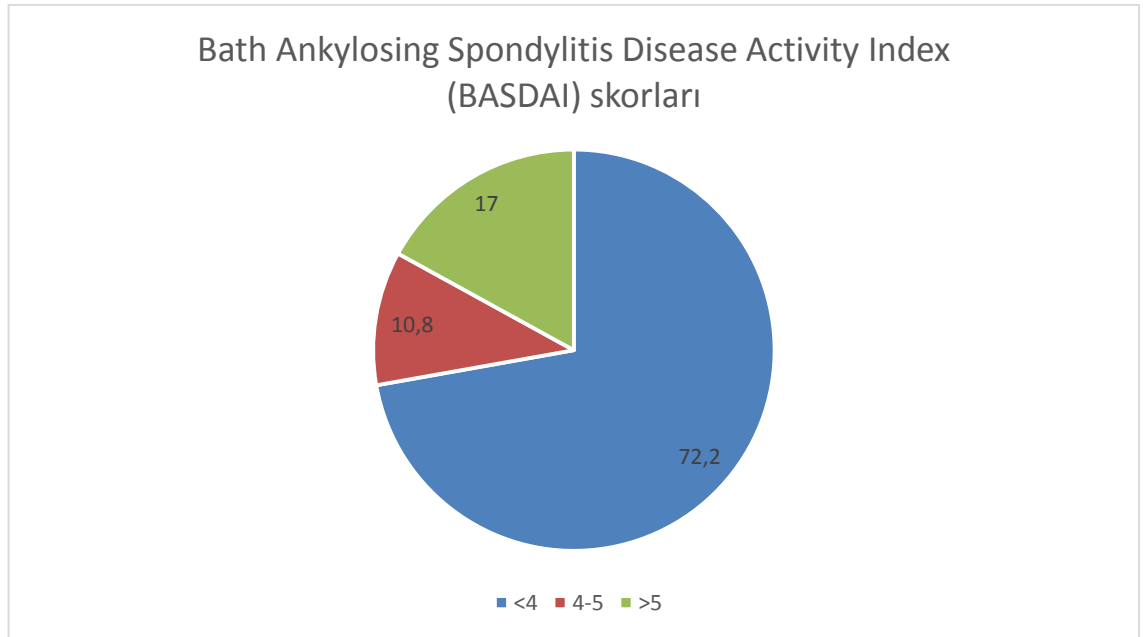
NSAİİ tedavisinden fayda görmediği için biyolojik tedaviye geçilen hastalardan 86'sı (%49), aynı zamanda NSAİİ tedavisine devam ettiğini belirtti. Hastalara NSAİİ tedavisine neden devam ettikleri sorulduğunda 35'i (%40,7) doktorunun bu yönde tavsiyede bulunduğunu, 12'si (%14) hastalıktan tamamen kurtulmak için bu şekilde devam ettiğini, 29'u (%33,7) ilaçlarla yakaladığı iyilik halinin devamı için tedaviye devam ettiğini belirtti. 10 hasta (%11,6) bu konuda herhangi bir fikri olmadığını belirtti.

Hastalara egzersizi hayatlarına ne derece kattıkları sorulduğunda, 24 hasta (%12) her gün, 96'sı (%48) haftanın belirli günlerinde, 38'i (%19) sadece ağrı hissettikleri zaman egzersiz yaptıklarını belirttiler. 42 hasta (%21)

şimdiye kadar hiç egzersiz yapmadığını belirtti.

Alternatif tedavi kullanımı sorgulandığında 6 hastanın (%3) bu yönde pozitif bilgi aktardığı görüldü. Hastalığa etki edebilecek bitkisel tedavi varlığı sorgulandığında 16 hasta (%8) bu yönde tedavilerin varlığına inandığını belirtti. Aktif şekilde bitkisel tedavi kullanan hasta oranı sorgulandığında hastaların 17'sinin (%8,5) bu yönde davrandığı görüldü. Bitkisel tedavi kullanmayan hastalara sebebi sorulduğu zaman 12'si (%6,5) bu tür ilaçlara dair bilgisi olmadığı için, 8'i (%4,4) çözüm sağlayacağını düşünmediği için, 7'si (%3,8) doktoru izin vermediği için, 22'si (%12) gerek duymadığı için, 15'i (%8,2) güvenilir bulmadığı için kullanmadığını belirtti. Bitkisel ilaçların yan etkilerine dair endişeleri sorgulandığında hastaların 29'u (%14,5) bu ilaçların doğal oldukları için herhangi bir yan etkiye neden olmayacağını, 63'ü (%31,5) yan etki yaratsa da hayatı tehdit edecek raddede olmayacağını, 13'ü (%6,5) hayatı tehdit edecek kadar yan etkilerinin olabileceğini, 14 hasta (%7) bu tür ilaçların kesinlikle yan etkilerinin olacağını düşündüğünü belirtti. 81 hasta (%40,5) bu konuda herhangi bir fikre sahip olmadığını bildirdi.

Çalışmaya katılan hastalardan 194'ü (%97) kendilerine verilen BASDAI formunu uygun bir şekilde doldurdu. Bu hastalardan 140'ının (%72,2) hastalık aktivite skorunun <4, 21'inin (%10,8) 4-5 arası ve 33'ünün (%17) >5 olduğu görüldü.



Şekil-2: Hastaların BASDAI skorlarının dağılımı

TARTIŞMA VE SONUÇ

NSAİİ'ler, kontrendikasyon bulunmaması durumunda bütün semptomatik AS hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Çoğu hastada bu grup ilaçlar semptom kontrolü için yeterli olmaktadır. Hastaların yaklaşık %70-80'i, tedavi ile sırt ağrısı ve tutukluk dahil, şikayetlerinde belirgin azalma tariflemektedir. Mekanik bel ağrısı yaşayan hastaların sadece %15 kadarının NSAİİ'lere yanıt verdiği düşünüldüğü zaman, durumun önemi daha rahat kavranacaktır. NSAİİ kullanımı aynı zamanda periferik eklemlerde de rahatlama sağlayacaktır. AS tedavisinde NSAİİ kullanımına dair ilk verilerde, indometazinin bu konuda en etkili ajan olduğu sonucu çıkmaktayken, daha sonra yapılan diğer çalışmalar, etkin dozda kullanıldıklarında, diğer NSAİİ'lerin de en az indometazin kadar etkin olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörleri arasında anlamlı fark göstermemiştir. Kullanılan NSAİİ'den bağımsız olarak genellikle maksimum dozaja ihtiyaç duyulmaktadır. Bir NSAİİ'nin yararlılığını değerlendirebilmek için, o ilacın en az 4 hafta süreyle düzenli bir şekilde kullanılması gerekmektedir.

Dirençli, aktif, semptomatik hastalığı olan AS hastaları, semptom kontrolü için, devamlı NSAİİ tedavisi almalıdırlar. Bu yaklaşım 2015 ASAS/EULAR önerileriyle de örtüşmektedir. Yine de asemptomatik dönemlerde NSAİİ kullanımının fayda sağlayıp sağlamayacağına dair yapılan çalışmalar birbirini desteklememektedir.

Wanders ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı ve Celecoxib kullanan 215 hastanın dâhil edildiği randomize kontrollü çalışmasında (78), devamlı tedavi alan hastalarda 2 yılda daha az radyolojik progresyon geliştiği izlenmiştir. Daha sonra elde edilen verilerin analizi esnasında, NSAİİ'lerin, özellikle ESH yüksek olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.

Podubnyy ve arkadaşlarının 2015 yılında Alman AS'li hasta popülasyonu üzerinde yaptıkları bir diğer gözlemsel çalışmada, yine farklı NSAİİ'ler kullanan hastalarda, CRP yüksekliği olanların devamlı tedaviden

daha çok fayda gördükleri sonucu çıkmıştır (79).

Bu çalışmaların aksine, 2015 yılında diklofenak kullanan 167 hastayı kapsayan bir randomize çalışmada (ENRADAS) (80), Sieper ve arkadaşları, sürekli veya sadece semptom dönemlerinde tedavi alan hastaların 2 yıllık takibinde radyografik açıdan herhangi bir anlamlı fark saptamamışlardır.

Ankilozan Spondilit tanılı hastaların tedavisinde, ilk basamakta NSAİİ'ler bu derece önem arz etmekteyken klinik tecrübelerimiz, hastaların bu grup ilaçların uzun dönem etkilerinden duydukları şüphe nedeniyle iyilik hali yakalamaları durumunda tedaviyi aksattıklarını ve büyük çoğunluğunun tamamen bıraktığını göstermektedir.

NSAİİ'ler ile tedavide istenen sonuçların elde edilemediği durumlarda ise biyolojik tedaviler devreye girmektedir. AS tedavisinde son yıllarda yeni bir tedavi kapısı olarak karşımıza çıkan anti TNF-a tedaviler, ikinci basamak olarak karşımıza çıkmaktadır. TNF-a inhibitörlerinden infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab ve golimumab AS tedavi protokollerinde yerlerini almış durumdadırlar (71).

TNF-a antagonistlerinin etkinliği, Callhoff ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı ve 2400'ün üzerinde hastayı kapsayan meta analizler ve randomize çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Tedavi altındaki hastalarda, hastalık aktivitesinde belirgin düşüş ve fonksiyonlitede ciddi artış izlenmiştir (81).

Bu çalışmada, AS tanısıyla takipli olan hastaların, hastalığın tedavisinde ilk ve belki de en önemli yere sahip olan NSAİİ'lerin kullanımına dair bilgi, endişe ve tedaviye güven seviyelerinin saptanması amaçlandı. Hastaların tedaviyi ne amaçla kullandıkları, tedaviden beklentileri ve tedaviyi bıraktılsa da ne tür bir endişe nedeniyle böyle bir yol izledikleri sorgulandı. Amacımız bu çalışma vesilesiyle hastalara NSAİİ'lerin AS tedavisinde sadece ağrı kesici ve rahatlatıcı tedaviler olmadığını, hastalığın ve semptomlarının asıl oluşum sürecindeki basamakları baskılaması nedeniyle hem semptom oluşumunu hem de uzun vadede hastalığa bağlı gelişebilecek kronik hasarları önleyebilecek esas tedaviler olduğunu benimsetmektir. Bunun yanısıra egzersizin hastalık semptomatolojisi üzerine olan pozitif etkisi,

bitkisel ve diğ er alternatif tedavi yöntemlerinin hastalıkta kullanımına dair hastaların fikirleri sorgulanarak, bu tedavilerin uygun bir şekilde konvansiyonel tedavilere yardımcı olucu nitelikte devreye sokulması konusunda fikir sahibi olmaları amaçlanmıştır.

Hastaların sorulan sorulara verdikleri cevaplar ele alındığında, yarısından fazlasının NSAİİ'lerin faydalarına ve tedavi edici özelliklerine dair ciddi şüpheleri olduğu görüldü. Yine hastaların büyük çoğunluğu tedaviye uymadığı zaman çok da ciddi problemlerle karşılaşacağını düşünmemektedir. AS'den bir gün tamamen kurtulacağını düşünen hasta sayısı da azımsanmayacak düzeydedir.

Hastaların büyük çoğunluğu, bu grup ilaçların yan etkilerine ve AS tedavisinde ne amaçla kullanıldığına dair bilgi sahibi olduğunu bildirdi.

Çalışmaya katılan hastalardan 26'sı (%13) sadece NSAİİ tedavisi almaktayken, 86 hasta (%43), bu grup ilaçlardan yeteri kadar cevap alınamadığı için, biyolojik tedavilerle birlikte NSAİİ tedavisine devam etmekteydi.

Hastaların büyük çoğunluğu egzersizin, hastalığın aktivitesini ve semptomlarını azalttığına dair bilgi sahibiydi ve aktif egzersiz yapmaktaydı.

Bu çalışmada tıbbi otoritelerce kabul görmüş ve uygulanmakta olan konvansiyonel tedavilerin yanısıra, hastaların bitkisel tedavilere olan yaklaşımı da sorgulandı. Bitkisel tedaviler tıpta birçok alanda kendilerine yer bulmuş durumdadır. Reçeteye satılan ilaçlarda, etken maddelere yönelik görülebilecek yan etkilerin yazılı olması hastaları endişelendirmekte ve alternatif tedavi arayışlarına itmektedir. Bitkisel tedaviler, hastalar tarafından, doğal oldukları için reçeteye satılan ilaçlara göre daha az zararlı olarak değerlendirilmektedir. Gerek sosyal, gerek yazılı ve görsel medyada da bu tür ilaçların mucize gibi sunulmasından dolayı hastalar malesef bu tedavilere bel bağlamaktadır. Hem etkin dozlarının saptanmasına hem de yan etki profillerinin ortaya koyulmasına yönelik yeterli sayıda çalışma bulunmamasından dolayı bu grup ilaçlar hastalar için ciddi bir risk teşkil etmektedir.

Bitkisel tedaviler son dönemde tıbbın diğ er alanlarında olduğu gibi

romatolojik hastalıklarda da bir alternatif olarak düşünölmüş ve bu yönde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Zhao ve arkadaşlarının 2007 yılında 104 hastayı kapsayan çalışmasında (82) NSAİ ile tedavi gören bu hastalar iki eşit gruba ayrılarak bir gruba panlongqi tableti verilmiştir. 6 aylık izlem sonucunda panlongqi kullanan hastaların hastalık aktivitelerinin ve BASDAI skorlarının anlamlı ölçüde gerilediği görölmüştür.

Ji ve arkadaşlarının 2010 yılında 12 AS'li hastayı kapsayan çalışmasında (83), daha önce RA tedavisinde faydası gösterilmiş olan Tripterygium wilfordii tablet kullanılmıştır. Bu tedavi eklenmeden önce hastalık aktiviteleri ve akut faz reaktanları yüksek olan hastalar tedavinin 1, 3 ve 6. haftalarında değerlendirilmişler ve hem klinik hem laboratuvar parametreleri olarak anlamlı ölçüde fayda gördükleri izlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların 17'si (%8,5) bitkisel bir tedavi öyküsü vermekteydi. Bitkisel tedavi kullanmayan hastalar, bu grup ilaçları güvenli bulmadıkları, kullandıkları mevcut tedavilerle etkileşebileceği endişesi ve bu grup ilaçların fayda vereceğine inanmamaları nedeniyle kullanmadığını belirtti. Bir kısım hasta, doktoru izin vermediği için bu tür tedavileri kullanmadığını belirtti.

Bitkisel ilaçların yan etkilerine dair endişeleri sorgulandığında 29 hasta (%14,5) bu grup ilaçların doğal oldukları için kesinlikle herhangi bir yan etkilerinin olmayacağını belirtti.

Ölkemizde hekim başına düşen hasta sayısının diğer Avrupa ölkelerine kıyasla çok daha fazla olması nedeniyle hasta-hekim iletişimde ciddi sorunlar oluşmaktadır. Hekimler, hastalarına koydukları tanıyla ve uygulanmasını planladıkları tedavilerle ilgili yeterli bilgi aktaracak süreyi bulamamaktadır. Bu nedenle hastalar kendi imkânlarıyla tedavileri hakkında fikir sahibi olmaya çalışmaktadır. Bilgi kirliliğinin had safhaya ulaştığı bu dönemde, hastaların edindiği yanlış bilgiler, hastaları tedaviye inanmamaya sürüklemekte ve hatta birçok hastanın tedaviyi bırakmasına sebebiyet vermektedir.

Bizim çalışmamız da gösterdi ki, hastalarımızın büyük çoğunluğu NSAİ'lerin hastalıklarının tedavisindeki rolünü yeteri kadar kavrayamamıştı.

Bu hastalar NSAİİ'lerin hastalığı tedavi edici özelliğine inanmadıkları için de tedaviyi bıraktıkları zaman çok büyük bir sıkıntı yaşayacaklarını düşünmemekteydi.

Ayrıca hastaların bir kısmının AS'den bir gün tamamen kurtulacağı yanılığısına kapılmış olması da tedaviden beklentilerinin gerçek dışı bir çizgiye kaymasına ve fiziksel performansı o noktaya ulaşmadığı zaman da kullandığı mevcut tedaviyi suçlayarak tedaviden uzaklaşmasına sebebiyet vermiş olabilir.

Ülkemizde NSAİİ'ler halk arasında sadece "ağrı kesici" tedaviler olarak görüldüğü için de, hastaların tedaviye uyum konusunda yaşadıkları sıkıntılar vuku bulmaktadır. Hekim-hasta arasında yeterli iletişim sağlanacak zaman yaratılması durumunda hekim, hastasına bu grup ilaçların hastalıkta kullanım rasyonelini doğru bir şekilde aktarabilecek, bu durumda hastaların tedaviye uyumu artacak ve belki de sırf tedaviye uymadığı için hastalık aktivitesi yüksek seyreden ve bu nedenle biyolojik tedavilere geçilen hastaların sayısı ve dolayısıyla tedavi maliyeti azalacaktır.

Çalışmamızda birinci basamak tedaviye yanıtız kabul edilerek biyolojik tedavi başlanan hastaların büyük çoğunluğunun NSAİİ tedavisini terk ettiğini saptadık. Bu durumun nedenlerini irdeleyecek olursak, biyolojik tedaviye geçilen hastaların NSAİİ'lere daha önce yanıt vermedikleri için, bu grup ilaçlara olan güvenlerinin sarsıldığını söylemek yerinde bir tespit olabilir; ayrıca hem biyolojik ajanların başlanma süreçlerindeki protokoller, tedavi maliyeti ve gerek subkutan gerek de intravenöz yolla uygulanan oral yolla kullanılmaya göre daha kompleks görünmesi hastaları, NSAİİ'lerin basit ve etkisiz tedaviler olduğu yanılığısına düşürmüş olma olasılığı söz konusu olabilir.

Çalışmamızda hastaların 29'u (%14,5) bitkisel ilaçların doğal oldukları için kesinlikle yan etkiye neden olmayacağını iddia etmesine rağmen, bitkisel tedavi kullanan hasta sayısının 16 (%8) olduğu görülmüştür. Aradaki fark bu hastaların bitkisel ilaçların yan etkileri olmamasına rağmen etkin tedavi olduklarını da düşünmedikleri için kullanmadıkları anlamına gelebilir.

Bu çalışmada BASDAI formu kullanılarak hastalık aktivitesi kantitatif değerlerle göz önüne serilmeye çalışılmıştır. Buna göre skoru <4 olan hastalar hafif aktiviteli, 4-5 arasında olan hastalar orta aktiviteli ve >5 olan hastalar yüksek aktiviteli olarak değerlendirilmiştir. Formu uygun bir şekilde dolduran 194 hastanın 140'ı (%72,2) hafif hastalık aktivitesine sahipken, 21 hasta (%10,8) orta düzey ve 33 hasta (%17) yüksek düzey hastalık aktivitesine sahipti. Formlar doldurulduktan sonra geriye dönük tarama yapıldığında tedaviye sadece NSAİİ ile devam eden 26 hastanın tamamının hastalık aktivitesinin düşük düzeyde olduğu izlendi. Bu durum, etkin kullanıldıklarında NSAİİ'lerin ne derece faydalı olduğunu göstermektedir. Tersini düşünülürse ise daha potent görünmekle birlikte biyolojik tedavi kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamamış hastaların olması, bu ilaçların tek başına kurtarıcı olarak görülmesini de anlamsız kılmıştır. Yine de sadece bu indeks baz alınarak hastalık aktivitesini değerlendirmenin bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu çalışma da göstermiştir ki, 7 ve üzerinde skoru olan 12 hastanın (%6,1) dosyaları geriye dönük incelendiğinde tamamının akut faz reaktanları normal sınırlar içerisinde seyretmiştir. Bu durum da bize bu hastaların hastalık aktivitelerine fibromiyalji komponentinin eklenmiş olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunun NSAİİ'ye yanıt vermeyerek biyolojik tedaviye geçmiş ve sadece bu tedavileri kullanıyor olmalarından ve bu tedavilerin NSAİİ'lere kıyasla daha etkin görünmelerinden dolayı sorulara verdikleri cevaplar yanıltıcı olmuş olabilir. Ayrıca çalışmanın 200 hasta gibi kısıtlı bir dilimi içeriyor olması da çalışma sonucunun genellenebilmesi önünde büyük bir engel oluşturmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma da gösterdi ki, NSAİİ'lerin AS tedavisinde kullanım amaçları ve yan etkilerine dair hastaların daha ayrıntılı bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Bilgilendirme ne denli kapsayıcı olursa hastaların tedavi uyumu artacak, yan etkilerle ilgili endişeleri azalacak, alternatif tedavi arayışları son bulacak ve uyumsuzluğun getirdiği hastalık aktivite artışına bağlı biyolojik tedavilerin devreye sokulma oranı ve dolayısıyla tedavi maliyetleri azaltılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Okan T, Sari I, Akar S, et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography* 2008;25(1):47-56.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
3. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bulletin on the rheumatic diseases* 1962;13:291-2.
4. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis* 1966;25(6):525-7.
5. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968; p: 456-7.
6. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
7. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires* 1990;57(2):85-9.
8. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27.
9. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism* 2005;52(4):1000-8.
10. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *The Journal of rheumatology* 1988;15(7):1109-14.
11. Feldtkeller E, Khan MA, Van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23(2):61-6.
12. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies*. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1356-65.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, et al. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):401-17.
14. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA- B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3413-8.
15. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in

- axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
 17. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, et al. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):765-7.
 18. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(4):1126-36.
 19. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-70.
 20. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977;237(24):2613-4.
 21. Sieper J, Van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic 41 back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784-8.
 22. Rudwaleit M, Landewe R, Van der Heijde D, et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):770-6.
 23. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(1):17-22.
 24. Battistone M MB, Reda DJ. Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies: Analysis of data from a large multicenter cohort [abstract] *Arthritis Rheum* 1997;40(suppl):65-6.
 25. Arnett FC. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997;1197-9.
 26. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Current rheumatology reports* 2010;12(5):311-7.
 27. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379-90.
 28. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69(2):325-31.
 29. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*

- 2015;44(5):551-5.
30. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65.
 31. Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529:237-42.
 32. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(5):671-8.
 33. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, et al. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol* 2001;533:585-91.
 34. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol* 2001;537:633-9.
 35. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Pro- and antiinflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999;515:287-91.
 36. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996;271:601-5.
 37. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2010;33(1):2-13.
 38. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin* 2012;6(1-2):91-101.
 39. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett* 2008;582(27):3805-10.
 40. Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol* 2009;587:5559-68.
 41. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 2011; 25(5):811-6.
 42. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9(7):414-7.
 43. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. 2012;159(2):118-24.
 44. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2084-9.
 45. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. 2012; 22(6):950-5.
 46. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in

- humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(3):E527-33.
47. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*. 2003;52(11):2784-9.
 48. Dietze D, Ramrath S, Ritzeler O, et al. Inhibitor kappaB kinase is involved in the paracrine crosstalk between human fat and muscle cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):985-92.
 49. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8(1):75-9.
 50. Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, et al. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(2):E251-7.
 51. de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB. [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(2):304-12.
 52. Van der Linden, S.V.d.H.D.B.J., *Kelley's Textbook of Rheumatology* Kelley Romatoloji, ed. A. T. 2006, Ankara: Güneş Kitabevi.
 53. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
 54. 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.
 55. Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
 56. Wanders A, Heijde DV, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52 (6):1756-65.
 57. Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74(4):346- 52.
 58. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:40-50.
 59. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35(8):767-70.
 60. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD004800.
 61. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (12):2004-12.
 62. Chen J, Liu C, Lin J, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis.

- Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: p. CD004524.
63. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 week open label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
 64. Birlik, M.A.N., Ankilozan Spondilit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3 (Ankilozan Spondilitin Medikal Tedavisi): 56-64.
 65. Huang F, Gu J, Zhao W, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (3): p. 249-54.
 66. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (4):340-5.
 67. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Cytokine* 2006; 33 (5):294-8.
 68. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52 (2):582-91.
 69. Davis JC Jr, Van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*; 2003. 48 (11):3230-6.
 70. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (7):2136-46.
 71. 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.
 72. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (5):551-7.
 73. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (5):799-804.
 74. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde DV, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (11):3402-12.
 75. Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int J Rheum Dis* 2012; 15 (5):445-54.
 76. Gile JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004; 19 (6):320- 34.
 77. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;

- 65 (3):316-20.
78. Wanders A, Heijde Dv, LandewéR, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-7.
 79. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1616-8.
 80. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2015;207897.
 81. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-2.
 82. Zhao FT, Zhao H, Zhongqun Z, et al. Clinical study on treatment of patients with ankylosing spondilitis by panlongqi tablet. *Formosan Journal of Rheumatology* 2008;22:50-5
 83. Ji W, Li J, Lin Y, et al. Report of 12 cases of ankylosing spondylitis patients treated with *Tripterygium wilfordii*. *Clin. Rheumatol* 2010;29(9):1067-2.

TEŞEKKÜR

Uzun ve zorlu eğitim hayatım boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeŐlerime, en kıymetli öğretmenim, ağabeyim Feyzi Aktar'a, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde yardımlarını esirgemeyen kadim dostlarım Akif Doğan ve Ahmet Bilgehan Őahin'e, veri analizi süresince yardımlarından dolayı Dr. Ender Uzabacı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, yetiŐmemde büyük emeği geçen başta İç Hastalıkları AD BaŐkanı Prof. Dr. Selim Gürel olmak üzere tüm İç Hastalıkları AD öğretim üyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD, Acil Tıp AD öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgilerini bizimle paylaŐan, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danışmanım Doç. Dr. Ediz Dalkılıç'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlk,orta ve lise öğrenimimi burada tamamladıktan sonra 2005 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2011 yılında tıp fakültesinden mezun oldum, Eylül 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlüsü olarak çalıştım. Mart 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.