



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA İNFLİKSİMAB  
TEDAVİSİNİN METABOLİK SENDROM PARAMETRELERİ,  
KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ VE  
FRAMINGHAM KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Emine Duygu ERSÖZLÜ BOZKIRLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL**

**ANKARA-2011**

## TEŞEKKÜR

Romatoloji eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucusu Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a, eğitimim için sağladıkları imkanlardan dolayı Adana Merkez Müdürümüz Yrd. Doç. Dr. Turgut NOYAN'a, eğitimimin her aşamasında bana yardımcı ve yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e, sadece eğitim alanında değil karşılaştığım her zorluğun üstesinden gelmeme yardımcı olan hocam Prof. Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU'na, tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatım boyunca yanımda olup bana destek veren aileme, yaptığım her işte en büyük destekçim olan eşim Yrd. Doç Dr. Emre BOZKIRLI'ya ve her zaman neşe kaynağım olan oğlum Ege BOZKIRLI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzm. Dr. Emine Duygu ERSÖZLÜ BOZKIRLI

## ÖZET

Enflamatuvar romatizmal hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler mortalitede artış olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların ve insülin rezistansının gelişiminde rolü olduğu düşünülen tümör nekroz faktör alfanın ankilozan spondilitli hastalarda daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir. Ankilozan spondilitin; insülin rezistansı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların artmış riski ile ilişkili bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bir tümör nekroz faktör alfa antagonisti olan infliksimab'ın bu parametreler üzerine pozitif etkinliklerinin gösterilmesi beklenmektedir. Literatürde infliksimab tedavisinin ankilozan spondilitli hastalarda insülin rezistansı, lipid parametreleri ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Framingham risk skorlama sistemi kardiyovasküler hastalıkların 10 yıllık risk hesaplamasında kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Ankilozan spondilitli hastalarda bilginiz dahilinde infliksimab'ın tedavi öncesi ve sonrasında Framingham risk skoruna olan etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 1984 Modifiye New York Kriterleri'ne göre Ankilozan spondilit tanısı almış ve İnfliksimab tedavisine başlanması planlanan 30 hasta değerlendirildi. Başlangıçta ve ve 0., 2., 6. haftada 5 mg/kg dozda ilaç uygulandıktan 6 hafta sonra (12. hafta) açlık kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili, bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi, HOMA-IR, BASDAI, BASFI, ASQL ve Framingham risk skoru değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrasında bel çevresi, bel/kalça oranı, vücut kitle indeksi, lipid parametreleri, insülin, HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Açlık kan şekerinde anlamlı bir artma ( $p=0,001$ ), trigliserid/HDL oranı ( $p=0,043$ ) ve total kolesterol/HDL ( $p=0,041$ ) oranında ise hafif anlamlı artma saptandı. Hem sistolik ( $p=0,000$ ) hem de diyastolik kan basınçlarında ( $p=0,003$ ) anlamlı azalma saptandı. Framingham risk skorunda ise hafif anlamlı ( $p=0,028$ ) bir azalma saptandı. Bu azalmanın, sistolik kan basıncında oluşan azalma ile anlamlı olarak korele olduğu saptandı. Kan basınçlarında oluşan azalma hastalık aktivasyonunun azalmasına bağlı olarak hastaların daha az steroid olamayan antienflamatuvar ilaç kullanımı ile ilişki olabileceği gibi, ilacın direkt etkisi ile de ilişkili olabilir. Bir çok klinik ve toplum kökenli çalışma, sistolik kan basıncının kardiyovasküler hastalık gelişiminde diyastolik kan basıncına göre daha önemli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda saptanmış bulunan sistolik kan basıncındaki anlamlı düzeydeki azalma önemli bir bulgu olabilir. Sonuç olarak;

infliksimab tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığı zaman sistolik, diyastolik kan basıncında anlamlı ve 10 yıllık Framingham risk oranlarında ise hafif anlamlı azalma saptanmıştır. Bu risk azalması kardiyovasküler hastalıklar bu hastalıkta en önemli ölüm nedeni olduğu için önemli bir bulgu olabilir. Ancak antitümör nekroz faktör alfa tedavilerinin kardiyovasküler morbite ve mortalite üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında, daha uzun takip süreleriyle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, infliksimab, metabolik sendrom, kardiyovasküler risk

## ABSTRACT

It is known that there is an increase in cardiovascular mortality related to accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. Tumor necrosis factor-alpha which is thought to be involved in the development of cardiovascular diseases and insulin resistance was observed to be expressed more in patients with ankylosing spondylitis. A tumor necrosis factor-alpha antagonist infliximab is expected to show positive effects on these parameters. There are limited number of studies in the literature showing the effects of infliximab therapy against insulin resistance, lipid parameters and cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. Framingham risk scoring system is a reliable method used in the calculation of 10-year risk of cardiovascular diseases. According to our knowledge there is no study examining the impact of infliximab therapy on Framingham risk score before and after treatment in patients with ankylosing spondylitis.

Thirty ankylosing spondylitis patients diagnosed with 1984 Modified New York Criteria whom were planned to begin treatment with infliximab were evaluated in this study. In the beginning and 6 weeks after drug administration at 0., 2., 6. weeks with 5 mg/kg dose (12 weeks), fasting blood glucose, insulin level, lipid profile, waist circumference, waist/hip ratio, body mass index, HOMA-IR, BASDAI, BASFI, ASQL and Framingham risk score was evaluated. No statistically significant differences were found in the means of waist circumference, waist / hip ratio, body mass index, lipid parameters, insulin and HOMA-IR levels before and after treatment. Fasting blood glucose levels increased significantly ( $p=0.001$ ), while triglyceride / HDL ( $p=0.043$ ) and total cholesterol/HDL ( $p=0.041$ ) ratios increased with lighter significance. A significant decrease was observed in both systolic ( $p=0.000$ ) and diastolic blood pressures ( $p=0.003$ ). There was a less significant reduction in Framingham risk scores ( $p=0.028$ ). This reduction was significantly correlated with a decrease in systolic blood pressure. Blood pressure reduction may be associated with fewer use of non steroidal anti-inflammatory drugs because of the healing in disease activation or the direct effect of the drug as well. Numerous clinical and community-based studies have shown that systolic blood pressure is more important than diastolic blood pressure for the development of cardiovascular diseases. For this reason, systolic blood pressure reduction in significant levels detected in our study may be an important finding. In conclusion, when the pre- and post-treatment

values were concerned in patients taking infliximab therapy, systolic and diastolic blood pressure reduced significantly while there was a slighter decrease in the 10-year Framingham risk ratios. This reduction in risk may be an important finding because the most important cause of death in such patients is cardiovascular disease. However, more studies with larger groups of patients and longer follow-up times are required to fully understand the effects of antitumor necrosis factor-alpha treatment on cardiovascular morbidity and mortality.

**Key Words:** Ankylosing spondylitis, infliximab, metabolic syndrome, cardiovascular risk

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR .....	viii
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
RESİM DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	3
2.1.1. Tanım ve Terminoloji;.....	3
2.1.2. Tarihçe .....	4
2.1.3. Epidemiyoloji: .....	5
2.1.4. Klinik bulgular: .....	8
2.1.5. Fizik muayene .....	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.7. Radyolojik Bulgular: .....	13
2.1.8. Tanı:.....	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı: .....	14
2.1.10. Aktivite ve İzlem İndeksleri: .....	15
2.1.11. Prognoz:.....	19
2.1.12. Tedavi: .....	19
2.2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT; KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ, METABOLİK SENDROM ve İNSÜLİN REZİSTANSI İLE İLİŞKİ.....	25
2.2.2. Kardiyovasküler risk hesaplama.....	31
2.2.3. İnfliksımab; kardiyovasküler risk parametreleri, metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile ilişki .....	34
3. MATERYAL VE METOD .....	38
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri: .....	38
3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:.....	38

3.3. Değerlendirme parametreleri:.....	39
3.3.1. Ağrı düzeyi: .....	39
3.3.2. Hastanın global değerlendirmesi: .....	39
3.3.3. Sabah tutukluk süresi:.....	39
3.3.4. Modifiye Schober testi: .....	39
3.3.5. Göğüs ekspansiyonu:.....	39
3.3.6. BASFI:.....	40
3.3.7. BASDAI: .....	40
3.3.8. ASQL:.....	40
3.3.9. VKİ: .....	40
3.3.10. Labaratuvar Değerlendirme:.....	40
3.3.11. HOMA-IR: .....	41
3.3.12. Tansiyon lm: .....	41
3.3.13. MS varlığı:.....	41
3.3.14. Framingham risk skoru:.....	41
3.4. İstatistiksel analiz .....	41
4. BULGULAR .....	42
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	53
7. REFERANSLAR.....	55
8. EKLER .....	68



## KISALTMALAR

<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematoz
<b>As</b>	: Ateroskleroz
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>DM</b>	: Diyabet mellit
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>AS</b>	: Ankilozan spondilit
<b>SpA</b>	: Spondiloartropati
<b>İR</b>	: İnsülin rezistansı
<b>MR</b>	: Magnetik rezonans
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>MHC</b>	: Doku uygunluk antijeni
<b>SOAEİ</b>	: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>DISH</b>	: Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu
<b>BASDAI</b>	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
<b>BASFI</b>	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
<b>VAS</b>	: Görsel analog skala
<b>BASMI</b>	: Bath Ankilozan Spondilit Meteoroloji İndeksi
<b>DFI</b>	: Dougados Fonksiyonel İndeksi
<b>BAS-G</b>	: Bath Ankilozan Spondilit Hasta Global Skoru
<b>M Schober</b>	: Modifiye Schober
<b>BASRI</b>	: Bath AS Radyolojik İndeksi
<b>SASSS</b>	: Stoke AS Omurga Skoru
<b>MSASSS</b>	: Modifiye SASSS

<b>ASQL</b>	: AS yaşam kalitesi değerlendirme anketi
<b>ASAS</b>	: Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu
<b>ASDAS</b>	: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatoloji Birliği
<b>AHA</b>	: Amerika Kalp Birliği
<b>PAI</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
<b>CORRONA</b>	: Kuzey Amerika Romatoloji Araştırmacıları Birliği
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostaz model değerlendirmesi-İR
<b>QUICKI</b>	: Kantitatif insulin duyarlılığı kontrol indeksi
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan glukozu
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatilerin ortak özellikleri .....	3
Tablo 2: 1961 Roma Kriterleri .....	4
Tablo 3: 1966 New York Kriterleri .....	5
Tablo 4: Modifiye New York Kriterleri .....	5
Tablo 5: Ayırıcı tanı .....	15
Tablo 6: ASAS tarafından önerilen AS izlem parametreleri .....	17
Tablo 7: ASDAS.....	17
Tablo 8: ASAS Yanıt Kriterleri.....	18
Tablo 9:ASAS/EULAR Tedavi Önerilerinin İlk Yenilmesi .....	20
Tablo 10: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (103): .....	29
Tablo 11: Framingham Risk Skorlama Sistemi Kadınlar İçin .....	31
Tablo 12: Framingham Risk Skorlama Sistemi Erkekler İçin.....	33
Tablo 13: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri.....	43
Tablo 14: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler .....	44
Tablo 15: Vakaların MS kriterlerine göre değerlendirilmesi .....	45
Tablo16: MS(+) veya İR(+) olan vakaların tedavi öncesi özellikleri.....	47
Tablo 17: MS(+) veya İR(+) olan vakaların tedavi sonrası özellikleri .....	47

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Spondiloartropati konsepti .....	3
Şekil 2: Ankilozan spondilitte gözlenen postür değişiklikleri.....	12
Şekil 3: Tedavi önerileri .....	19
Şekil 4: Cinsiyet oranları .....	42
Şekil 5: Tutulum şekli .....	42

## RESİM DİZİNİ

Resim1: Bilateral Evre 3 sakroiliyit .....	13
Resim 2: Aktive Romanus lezyonları, B; Sindesmofitler, C; Bambu kamışı görünümü ....	14

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enflamatuvar romatizmal hastalıklarda özellikle romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozda (SLE) ve ankilozan spondilitte (AS) hızlanmış ateroskleroz (As) ve buna bağlı kardiyovasküler (KV) mortalite giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Bu hastalıklarda artmış KV olayların klasik KV hastalık (KVH) risk faktörleri ile açıklanamaması enflamasyonun bu konudaki etkisine işaret etmektedir (1-7).

Hiperkolesterolemi, diyabetes mellit (DM), hipertansiyon (HT), abdominal obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom (MS), fiziksel inaktivite ve sigara içiminin (8-9) yanı sıra enflamasyonun (10) ve kronik enflamasyon ile karakterize hastalıkların da hızlanmış As gelişiminde rol aldığı bir çok çalışmada vurgulanmıştır (11,12). Metabolik sendrom değişik risk faktörlerinin kombinasyonunun bu faktörlerin tek tek etkilerinin toplamına göre ek KV morbiditeye neden olması ile karakterizedir. Değişik çalışmalar MS'un patogenezinin enflamatuvar bir süreç içerdiğini göstermektedir. Tümör nekroz faktor (TNF) alfa gibi proenflamatuvar sitokinler insülinin aktivitesini azaltır ve insülin direncine neden olur (13). Enflamasyon aynı zamanda obezite, artmış trigliserid (TG) seviyeleri ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri ile ilişkilidir. MS tanımı; yakın zamanlarda yapılmış olmasına rağmen As konusundaki önemi giderek artmaktadır.

Ankilozan spondilit, nedeni bilinmeyen enflamatuvar bir hastalıktır ve seronegatif spondiloartropati (SpA) olarak bilinen hastalıklar gurubunun bir üyesidir. KV hastalıkların ve insülin direncinin gelişiminde rolü olduğu düşünülen Tümör nekroz faktör alfanın AS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir. Ankilozan Spondilit'in insülin rezistansı (İR), MS ve KV hastalıkların artmış riski ile ilişkili bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ankilozan spondilitte artmış KV olaylara ilişkin ilk veriler 1970'li yılların sonlarına dayanır (14) ve bazı araştırmacılara göre AS' deki mortalitenin %30-50 kadarlık bir kısmını oluştururlar (15-16).

İnfliksımab; başta romatizmal hastalıklar olmak üzere bir çok enflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılan monoklonal şimerik bir antikordur. AS hastalarında sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve magnetik rezonansda (MR) görülen enflamasyon sinyallerini de baskılamaktadır (17).

Tümör nekroz faktör alfa endotelyal disfonksiyon, enflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de önemli rol oynamaktadır. Bir TNF- $\alpha$  antagonisti olan infliksimabın bu parametreler üzerine pozitif etkinliklerinin gösterilmesi beklenmektedir. Tümör nekroz faktör alfa antagonistlerinin AS gelişimini önlemede, İR ve MS'nin tedavisinde de kullanılabilir ajanlar olabileceği öngörülmektedir. 2006 yılında RA'lı hastalarda Gonzalez-Gay ve arkadaşları (18) infliksimab tedavisinden hemen önce ve infüzyondan hemen sonra serum insülin düzeyi ve insülin/glukoz indeksini karşılaştırmışlar ve infüzyon sonrasında bu değerlerde dramatik bir azalma olduğunu raporlamışlar. Benzer şekilde Vis ve arkadaşları (19) RA'lı hastalarda ilk infliksimab dozundan 2 ve 6 hafta sonra lipid profillerini karşılaştırmışlar ve tedavi sonrasında hem 2. haftada hem de 6. haftada total kolesterol ve HDL seviyelerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde infliksimab tedavisinin AS tanılı hastalarda da insülin direnci, lipid parametreleri ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış hastalarda infliksimab tedavisi başlamadan önce ve 12 hafta sonra açlık kan şekeri, lipid profili, insülin düzeyi, Framingham KV risk skoru ve MS parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

#### 2.1.1. Tanım ve Terminoloji;

Ankilozan Spondilit; özellikle omurga ve sakroiliyak eklemleri etkileyen, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi kesin olarak belli olmayan, sistemik, kronik ve enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (20). Ankilozan spondilit klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile seronegatif SpA'lar grubunda yer alır. Seronegatif SpA'ların prototipidir (21) (Şekil 1). Spondiloartropatiler ortak özelliklere sahiptir (Tablo1).

AS için uzun yıllar farklı isimler kullanılmıştır. Bunlar Marie-Strümpel hastalığı, Von Bechterew hastalığı, pelvospondilitis ossifikans ve romatoid spondilit'tir

**Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatilerin ortak özellikleri**

- Spinal eklem tutulumu ile sakroiliyit ve spondilit oluşumu
- Periferik artrit oligoartiküler ve asimetrik olması
- Tendon ve ligament insersiyolarında enflamasyon ile entezit veya entezopati bulunması
- Genellikle genç yaşta başlaması
- Romatoid faktör testlerinin negatif olması
- Ailevi predispozisyon olması ve HLA-B27 ilişkisi

### Spondiloartrit Konsepti (SpA)



**Şekil 1: Spondiloartropati konsepti**



## 2.1.2. Tarihçe

Mısır mumyalarında yapılan paleopatolojik gözlemlerde çok eski dönemlerden beri insanoğlunun AS'den etkilendiğine ait ipuçları saptanmıştır. Renaldo Colombo 1559 yılında De Re Anatomica adlı kitabında ilk olarak AS'nin tipik iki iskelet anomalisini tanımlamıştır (22). 1693'de İrlandalı Dr. Bernard Connor ise omurga eğriliği olan bir iskeleti bildirmiştir. Bir çok doktor (Lyons, Adams, Tood, Hare, Brodie, Wilson, Brodhurst, Hilton, Von Thaden, Fagge ve Sturge) 1831 ve 1879 yılları arasında hastalığı tanımladı. 1893'de Von Bechterew 1897'de Strümpell ve 1898'de Marie, hastalığa ait ilk klinik raporları yayınlamışlardı (22). 1930'da Krebs, Scott, Forrestier eş zamanlı olarak sakroiliyiti radyolojik olarak tanımlamışlardır. Kısa bir süre sonra Robert ve Forrestier sindesmofitleri gözlemişlerdi (22). 1961'de Roma AS kriterleri, 1966'da New York kriterleri yayınlanmış ve uzun süre kullanılmıştır (Tablo 2,3). İlk olarak 1970 yılında Moll ve Right adlı araştırmacılar spondiloartropati kavramını ortaya atmıştır (23). 1973'de Brewerton ve Schlosstein insan HLA-B27 ilişkisini tanımlamış (22), 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiş, 1991 'de ise molekülün kristal yapısı ve peptid bağlayan oluk tanımlanmıştır (24). Günümüzde halen 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 2: 1961 Roma Kriterleri**

Klinik kriter
1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber bölgede hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis öyküsü veya belirtisi
Radyolojik kriter
6. Bilateral sakroiliyite ait radyolojik bulgular
Kesin AS:
1. Evre 3-4 sakroiliyit + en az 1 klinik kriter
2. En az 4 klinik kriter

**Tablo 3: 1966 New York Kriterleri**

1. Lomber hareketin üç planda da kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon)
2. Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı
3. Göğüs ekspansiyonunun 2,54 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)
Radyolojik evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliyit-2, Orta derecede sakroiliyit-3, Ankiloz-4.
Kesin AS 1. Evre 3-4 bilateral sakroiliyit+ en az 1 klinik kriter 2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliyit + 1. Klinik kriter veya 2.,3. klinik kriter.
Olası AS Evre 3-4 bilateral sakroiliyit-klinik kriter yok

**Tablo 4: Modifiye New York Kriterleri**

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2-4 sakroiliyit
5. Unilateral Evre 3-4 sakroiliyit
Kesin AS: 4., 5. madde +1 klinik kriter

### 2.1.3. Epidemiyoloji:

#### İnsidans:

Ankilozan spondilit insidansının 1935-1989 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastane kayıtlarına dayalı olarak yapılan bir çalışmada; erkeklerde 1/10.000 ve kadınlarda bu değer üçte biri kadarı olduğu gösterilmiştir (25). Finlandiya'da 1980-1990 yılları arasında yapılan çalışmada insidans 7/100.000 olarak saptanmıştır (26). Japonya ve Yunanistan'da yapılan çalışmalarda ise AS insidansı oldukça düşük saptanmıştır (27). Yunanistan'daki AS insidansı 1,5/100.000, Japonya'daki spondiloartropati insidansı ise 0,48/100.000 (%68,3 AS) saptanmıştır (28). Bu veriler ışığında AS ve ilişkili SpA'lerin değişik coğrafi bölge ve etnik gruplarda farklılıklar gösterdiği söylenebilir.

## **Prevalans**

Ankilozan spondilit prevalansı değişik etnik gruplarda ve ırklarda farklılık göstermekte ve büyük ölçüde söz konusu toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile orantılı bulunmaktadır. Batı toplumlarında AS prevalansı %0,2 ile %1,0 arasında bildirilmiştir. Avrupa ülkelerindeki spondiloartrit (SpA) sıklığı ise %0,1 ile %1,4 arasında değişmektedir (29,30). Türkiye'de AS prevalansı 1436 erkeğin tarandığı bir çalışmada %0,14 olarak bulunmuştur (24). Yine İzmir'de yapılan ve 2008 yılında yayınlanan bir epidemiyolojik çalışmada 2835 kişi taranmış ve prevalans erkeklerde %0,54, kadınlarda ise %0,44 olarak saptanmıştır (31). Bu veriler AS ve ilişkili SpA'lerin toplumda RA kadar sık görüldüğünü düşündürmektedir.

## **Cinsiyet**

Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir (32). Hastalık iki cinsiyette farklı seyredebilir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda hastalığın daha geç yaşta başladığı, daha hafif seyrettiği ve omurga dışı tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir (33,34).

## **Hastalık başlama yaşı ve tanıda gecikme**

Ankilozan Spondilit %80 hastada üçüncü dekadın erken dönemlerinde başlamakta olup 28 yaşında pik yapmaktadır. Yüzde 5 hastada ise dördüncü dekada ortaya çıkmakta olup, hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir (35). Hastalığın başlama yaşı ile tanı konulması arasında gecikme olabilmektedir. Bu süre değişen yayınlarda 5-11 yıl olarak raporlanmaktadır. Bu gecikmeye neden olabilecek bir çok faktör vardır. Tanı için gerekli olan radyolojik değişikliklerin hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkması, bel ağrısının spesifik bir semptom olmaması ve hastaların zamanında doğru hekime yönlendirilmemesi olası nedenlerdendir (36-38).

## **Etiyopatogenez:**

Ankilozan spondilitin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık (HLA-B27 doku antijeni), enfeksiyon ve çevresel etkenlerdir.

### a) Genetik:

İki büyük çaplı ikiz çalışması genetik faktörler ile hastalık arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Ankilozan spondilitin birleşik konkordansı monozigotik ikizlerde %63 ve dizigotik ikizlerde %13 olarak saptanmıştır (35). Doku uygunluk antijeni (MHC) klas 1 antijenler tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde bulunan ve iki ayrı polipeptidden oluşan glikoproteinlerdir. Bu moleküller hücre içinde parçalanan antijenik peptidleri bağlayarak CD 8(+) T lenfositlerine sunarlar. HLA-B27, klas 1 molekülünün 3 lokusundan biri olan HLA-B grubuna ait bir aleldir. Ankilozan spondilitin özellikle HLA-B27 ve subgrupları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HLA-B27 tek bir alel değildir. Kendisi nükleotid dizi homolojisi yoluyla birbirleriyle ilişkili en yaygın alt tip olan B2705'den türeyen HLA-B\*2701'den B\*2728'e kadar isimlendirilen en az 31 farklı alleldir. HLA-B2705 en sık görülen subgruptur. HLA-B2702 ve HLA-B2704 diğer ilişkili subgruplardır. Değişik etnik gruplarda HLA-B27 prevalansı %2-18 arasında değişmektedir (39). AS'li hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitif saptanmaktadır (40-41). Ülkemizde 112 AS hastası ile yapılan çalışmada HLA-B27 pozitiflik oranı %70 olarak saptanmıştır (42). HLA-B27 pozitif bireylerde bu hastalığın gelişme riski ise (AS tanılı hastanın HLA-B27 pozitif akrabaları hariç) %1-1,3 arasındadır. Risk AS'li hastanın 1. derece yakınlarında 5-16 kat artmaktadır (35, 43, 44.).

Ankilozan spondilit ile HLA-B27 arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, HLA-B27(+) sağlıklı bireylerde hastalık ortaya çıkma olasılığının bu kadar düşük olması, hastalık patogenezinde diğer genetik ve/veya çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda; AS etiyolojisinde rolü olduğu kanıtlanan MHC dışı yeni genler; ARTS1 (aminopeptidase regülator of TNFR1 shedding), IL23R ve IL1A tanımlanmıştır (45-47). Özellikle ARTS1 ile anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (48, 49).

### b) Mikroorganizmalar:

Ankilozan spondilit patogenezinde çok sayıda gastrointestinal ve genitoüriner enfeksiyon ajanı suçlanmışsa da kesin bir ilişki kurulamamıştır. Bu ajanların arasında *Kampilobakter*, *Klamidya*, *Şigella*, *Salmonella*, *Yersinya* ve *Klebsiyella* sayılabilir. *Klebsiyella pnömoni*'nin neden olduğu barsak enfeksiyonları özellikle suçlanmıştır. *Klebsiyella pnömoni*'nin HLA-B27 ile çapraz reaksiyon vererek hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (50).

### **c) Sitokinler:**

İmmünopatogeneizde proenflamatuvar sitokinlerin anormal ekspresyonu suçlanmıştır. Tümör nekroz faktör alfanın AS'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazla eksprese edildiği gözlenmiştir ve anti-TNF tedavilerin hastalığın hem klinik hem de laboratuvar parametreleri üzerine etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Ankilozan spondilitli hastalarda serum İL-6, İL-10 ve soluble İL-2 reseptörleri artmış olarak saptanmıştır (51, 52).

### **Patogenez:**

Entezal fibrokartilajın; immün sistemin majör hedefi olduğu ve immünopatolojinin primer bölgesi olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelisen enflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. Entezise bağlı değişiklikler ise AS'deki sindesmofit, aşıl tendiniti gibi tipik bulguları açıklar (22).

### **2.1.4. Klinik bulgular:**

Hastalığın ilk semptomu genelde geç adolesan ya da erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Ankilozan spondilitin tipik prezentasyon bulgusu kronik bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Başlangıç genellikle sinsidir ve hastalar şikayetin ilk olarak ne zaman başladığını ve etkilenen alanı tam olarak tanımlayamazlar.

Klinik özellikler bölümlere ayrılarak incelenebilir.

\*Spinal ve sakroiliyak tutulum

\*Omuz ve kalça tutulumu (kök eklem)

\*Kostovertebral, manibriyosternal, sternoklavikular ve kostokondral enflamasyon

\*Omurga dışı entezit

\*Periferik artrit

\*Diğer organ tutulumları

### **Spinal ve Sakroiliyak tutulum:**

Bel ağrısı hastaların %80'inin ilk şikayetidir. AS'deki bel ağrısı tipik olarak enflamatuvar vasıftadır. Enflamatuvar tip ağrıda, uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt

ağrılarında artma olmaktadır. Ağrı geceleri uykudan uyanmaya neden olabilir ve egzersiz sonrası rahatlama tipiktir. Sakroiliyak tutulum kalça ağrısı olarak da hissedilebilir. Uyluk arkasına doğru lokalize olabilir. Kalça ağrısı erken dönemlerde tek taraflı ve intermittan özellikteyken, ilerleyen dönemlerde sıklıkla bilateral ve sürekli bir hal alır (53).

Hem entezit hem de sinovit AS'de gözlenen aksiyal ve periferik eklem tutulumuna katkıda bulunur. Omurga boyunca diskovertebral eklemlerin yanı sıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de entezit oluşur. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığı entezit ile ilişkilidir. Postürel anormallikler özellikle aktif hastalığı olan hastalarda yıllar içinde aşikar hale gelir.

#### **Omuz ve kalça tutulumu:**

Omuz ve kalça eklemi tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde meydana gelir ve distal eklem tutulumundan daha siktir. Kalçadaki yıkıcı değişiklikler yavaş gelişir ve genellikle tek taraflıdır. Sonuç olarak eklemde ankiloz gelişir. Jüvenil başlangıçlı olanlarda kalça tutulumu daha siktir. İlk on yılda kalça tutulumu yok ise genellikle tutulum beklenmez (24). Omuzlarda ise eklem aralığında daralma, osteoporoz, humerus başının üst lateral yüzünde eroziv değişiklikler ve bunların sonucunda ankiloz gelişebilir.

#### **Kostavertebral, manibriosternal, sternoklaviküler ve kostakondral enflamasyon:**

Bu bölgelerin tutulumu sonucunda bazen plöritik karakterde de olabilen göğüs ağrısı meydana gelir. Bazı vakalarda göğüs ağrısı başlangıç semptomu olabilir. İleri evrelerde göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ve buna bağlı olarak restriktif tip akciğer hastalığı gelişir. Bu da ağrının daha da artmasına neden olabilir (54).

#### **Omurga dışı entezit:**

Vertebral kolon dışında aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinde, plantar fasiyanın entezis yerinde, iliyak kristada, büyük torakanterde, iskiyal tüberositazda ve tibiyal tüberkülde ağrı ve duyarlılık saptanabilir. Bu bulgular enteziti düşündürür. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlara (SOAEİ) iyi yanıt vermesi fibromiyaljiden ayırımında yardımcıdır (53).

**Periferik artrit:**

AS'li hastaların %25'inde görülür. Genellikle asimetric ve oligoartiküler eklem tutulumu görülür. Sıklıkla alt ekstremite tutulur ve artrit eroziv değildir (55).

**Ekstraartiküler tulum:**

Konstitusyonel semptomlar: Halsizlik, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş gibi sistemik semptomlar görülebilir. Halsizlik sık görülen bir semptomdur (56). Yaklaşık olarak hastaların %65'inde bu şikayet mevcuttur. Halsizlik yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (57).

**Göz Bulguları:**

Akut anterior üveit en sık (%25-40) eklem dışı bulgudur. Üveitin şiddeti ile eklem tutulumunun şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (58). Sıklıkla HLA-B27(+) hastalarda ve hastalığın herhangi bir döneminde, genellikle tek taraflı olarak görülür (59). Tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve her yeni atak farklı gözde gelişebilir. Akut olarak ortaya çıkan tek taraflı ağrı, kızarıklık, bulanık görme, sulanma ve ışığa duyarlılık ile başlar. Erken tedavi ile sekelsiz iyileşir.

**Kardiyovasküler hastalık:**

AS'li hastalarda nadiren asendan aortit, aort ve mitral kapak yetmezliği, atrio-ventriküler blok veya dal blokları, kardiyomyopati ve perikardit gözlenebilir. Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir. Hastalık yaşı arttıkça kardiyak tutulum oranı artar. Aort yetmezliği 15 yıllık hastalığı olanlarda %3,5, 30 yıllık hastalığı olanlarda %10 oranında ve kalp ileti bozuklukları 15 yıllık hastalığı olanlarda %2,7, 30 yıllık hastalığı olanlarda %8,5 oranında saptanmıştır (60).

AS'de diğer kronik enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi As prevalansı artmıştır. AS ile ilişkili mortalite artışında As'nin de önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada As riskinin kontrol grubunun 1,5 katı olduğu gösterilmiştir (61).

AS'li hastalarda geleneksel KV risk faktörlerinden olan HT, dislipidemi ve MS oranları artmıştır. Ayrıca AS'li hastalarda enflamasyonun da As için bağımsız bir risk

faktörü olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar tarafından hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında (lipid, MS) bir ilişki olduğu gösterilmiştir (62).

### **Pulmoner hastalık:**

Akciğer tutulumu nadirdir. Ankilozan spondilitin başlangıcından yaklaşık 2 dekat sonra gelişen, akciğerin üst loblarının yavaş ve ilerleyici fibrozu ile karakterizedir. Öksürük, dispne ve bazen de hemoptizi ile belirti verebilir (53). Apikal fibroz haricinde amfizem, bronşiektazi ve plevral kalınlaşma da gözlenebilir (63).

### **Renal Hastalık:**

AS'de analjezik nefropatisi, sekonder amiloidoz, IgA nefropatisi, mezengioproliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati ve nadiren fokal segmental veya proliferatif glomerülonefrit gözlenebilir. Sekonder amiloidoz, uzun süreli aktif hastalığı olanlarda gözlenir. Hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri gelişir ve böbrek yetmezliği gelişebilir (64).

### **Gastrointestinal Hastalık:**

Gastrointestinal tutulum genellikle asemptomatiktir. Ankilozan spondilitli hastalarda yapılan ileo-kolonoskopik çalışmalarda, %22-69 arasında değişen oranlarda mikroskopik veya makroskopik ileal ve çekal bölgede enflamasyon saptanmıştır. HLA-B27 negatif hastalarda pozitiflere göre ve periferik eklem tutulumu olanlarda ise aksiyal tutuluma oranla daha yüksek oranda ileyit geliştiği saptanmıştır (65).

### **Nörolojik tutulum:**

AS'deki nörolojik komplikasyonlar; vertebra kırıkları, instabilite, kompresyon ve enflamasyona bağlıdır. Ankilozlu omurgada minör travmalar bile spinal fraktürlere yol açabilir. C5-C6 ve C6-C7 düzeyi en sık etkilenen alandır (53). Atlantoaksiyal subluksasyon gelişebilir ve quadriplejiye neden olabilir. Ankilozan spondilitin nadir ama ciddi komplikasyonlarından biri de kauda ekunia sendromudur. Lomber ve sakral sinir köklerinde gelişen araknoidite bağlı olarak meydana gelir. Alt ekstremitelerde güçsüzlük ve ağrı, mesane ve rektum sfinkter disfonksiyonu gelişebilir.

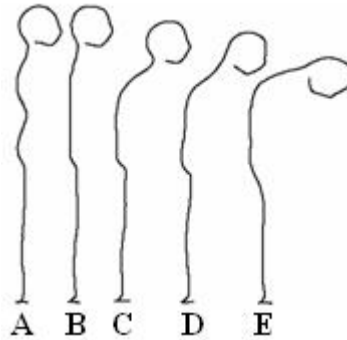


## **Osteoporoz:**

AS'de hastalığın erken dönemlerinden itibaren osteopeni ve osteoporoz riski artmıştır. Aktif hastalık kemik kaybı riskini artırmaktadır (67).

### **2.1.5. Fizik muayene**

Hastalığın erken tanısı için fizik muayene bulguları önemlidir. İlk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliyak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Sakroiliyak eklem muayenesinde en çok kullanılan testler Fabere, Gaenslen ve sakroiliyak kompresyon testleridir. Omurga muayenesinde lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde kısıtlanma vardır. İncelemeyle lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Lomber motilitenin değerlendirilmesinde en iyi yöntem Schober ve Modifiye Schober testidir. Toraks ekspansiyonunun azalmış olması kostovertebral eklemlerin tutulduğunu gösterir. Hastalık yaşı ilerledikçe tüm omurga hareketleri giderek kısıtlanır. Lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir ve karın öne doğru çıkar. Boy giderek kısalır. Omurgada en son servikal vertebralardan tutulur ve boyun hareketleri kısıtlanır (Şekil 2). Periferik eklem tutulumu ve entezit bulguları muayenede saptanabilir. Akromioklavikular eklemler, humeroskapular eklemler, sternoklavikular eklemler, dirsek, el bilekleri, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, diz eklemi, ayak bilekleri ve metatarsfalangeal eklemler incelenmelidir. İskiyal tüberositaslar, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostakondral ve manibriosternal bileşmeler, iliak kristalar ve plantar fasiya muayene edilmelidir.



**Şekil 2: Ankilozan spondilitte gözlenen postür değişiklikleri**

**A:** Fizyolojik postür; **B:** Lomber kifozun kaybı; **C:** Servikal vertebraların ileri ekstansiyonu ile düzeltilen torasik kifoz; **D:** Düzeltilemeyen torakal kifoz ve başın öne doğru uzanması

### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları

AS için tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvar bulguları daha çok tanıyı desteklemede veya hastalık aktivitesini değerlendirmede yardımcıdır. Hastaların %50-70'inde eritosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) değerlerinde yükseklik saptanır (22). Hastalık aktivitesi için CRP daha iyi bir göstergedir (68). Periferik eklem tutulumu olanlarda akut faz yanıtının daha yüksek olduğu bilinmektedir (69). Normokrom normositer anemi, alkalen fosfataz yüksekliği, ılımlı trombositoz ve serum immünoglobülin A değerlerinin yüksekliği ise hastalığa spesifik olmayan bulgulardandır.

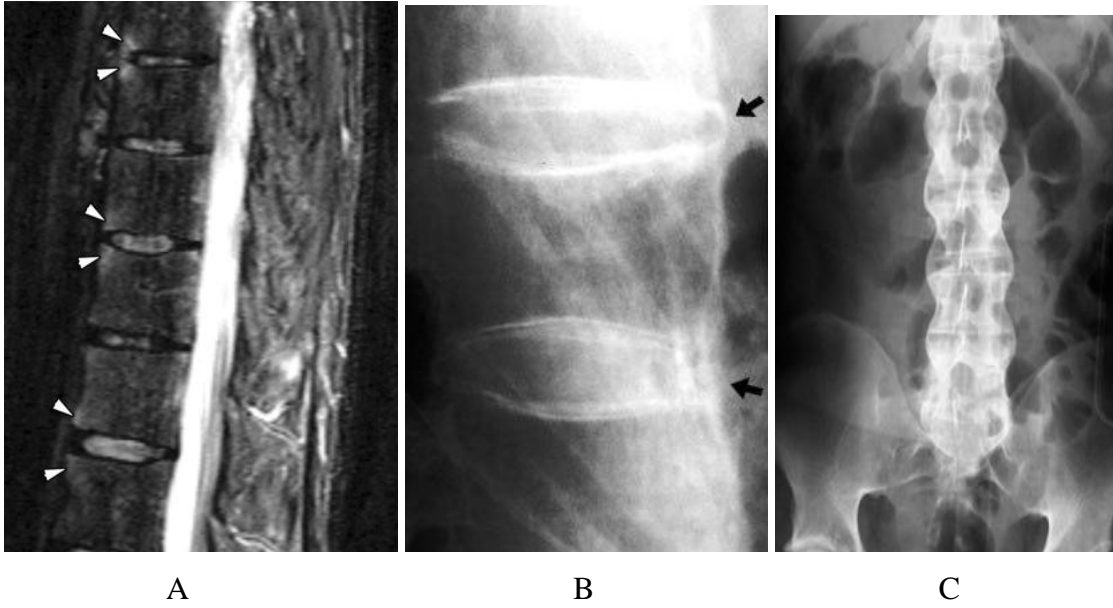
### 2.1.7. Radyolojik Bulgular:

Radyolojik bulgular AS'nin tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir. Sakroiliyit en sık ve en erken görülen radyolojik bulgudur. Sıklıkla bilateraldir ve eklem sinoviyal zar ile kaplı olan alt 1/3 kısmından başlar. Birinci basamak görüntüleme yaklaşımı konvansiyonel radyografidir. Ama ilk radyografik bulgular genellikle hastalık başladıktan seneler sonra aşık hale gelir. En erken değişiklikler sakroiliyak eklemden kıkırdağın daha ince olduğu iliak tarafın erozyonu ve sklerozudur (70). Eroziv hastalık ilerledikçe eklem aralığında yalancı bir genişleme, fibroz ve en sonunda da eklemde boydan boya ankiloz gelişir. New York kriterlerine göre AS tanısı için sakroiliyit varlığının gösterilmesi gereklidir. Kemik sintigrafisi radyografide gösterilemeyen hipereminin ve enflamasyonun varlığını onaylayan bir yöntem olarak kullanılabilir. Erken dönemdeki enflamasyonu değerlendirmede MR kullanılması yararlıdır. Magnetik rezonans ile çok erken dönemdeki enflamasyon ve kemik iliği ödemi saptamak mümkündür (22). Bilgisayarlı tomografi (BT) ise ancak kemik erozyonları oluştuğu zaman bulgu verir.



**Resim1: Bilateral Evre 3 sakroiliyit**

Ankilozan spondilitte omurgada gözlenebilen ilk değişiklikler, vertabraların köşelerinde bitişik kemikte onarım görülen küçük erozyonlardır. Vertabraların üst ve alt sivri köşeleri erode olunca, normalde bulunan ön kenar konkavitesi kaybolur ve kare vertebra oluşur. Vertebra köşelerinde gözlenen parlaklık ise “Romanus lezyonu” olarak adlandırılır. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve bu kemik köprülere sindesmofit adı verilir. AS hastalarının yaklaşık %5’inde simetrik gelişen sindesmofitler omugaya bambu kamışı görünümü verir (71).



**Resim 2: Aktive Romanus lezyonları, B; Sindesmofitler, C; Bambu kamışı görünümü**

#### **2.1.8. Tanı:**

Omurga ve sakroiliyak eklemlerde karakteristik değişiklikler geliştiğinde AS’in kesin tanısı kolaylıkla konulabilir. Ancak bu bulgular hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Günümüzde AS tanısı için Modifiye New York Kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler sınıflandırma kriterleridir. Radyolojik olarak sakroiliyit varlığının gerekliliği tanıda gecikmelere sebep olabilmektedir (72).

#### **2.1.9. Ayırıcı Tanı:**

Sakroiliyit yapabilen diğer nedenlerin gözden geçirilmesi çok önemlidir. Diğer spondiloartropatiler, enfeksiyona sekonder sakroiliyitler (piyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, bruselloz, Whipple hastalığı), hiperparatiroidizm, sarkoidoz, parapleji sorgulanmalıdır (Tablo 5). Omurga hareketlerini kısıtlayan ve ayırıcı tanıda akılda

tutulması gereken bir diğer hastalık ise diffüz idiyopatik iskelet hiperostozudur (DISH). Geç yaşta başlaması, sakroiliyit yapmaması, HLA-B27 ilişkisinin olmaması ile ayırt edilebilir.

**Tablo 5: Ayırıcı tanı**

HASTALIK	BULGU/SEMPATOM	TEST
OSTEOARTRİT	Günün sonuna doğru ve hareketle giderek artan mekanik eklem ağrısı.	Radyografi ile dejeneratif diskler ve osteofitler
DISH	Mekanik ağrı Başlangıç yaşı genellikle 50-70	Vertebraların anterior marjinde yerleşen osteofitler
PSÖRİYATİK ARTRİT	Daktilit sık 35-45 yaş arası sık Psöriyazis öyküsü var Sakroiliyit tek taraflı olabilir.	El ve ayak grafilerinde eroziv eklemler yardımcı
REAKTİF ARTRİT	Öncesinde enfeksiyon öyküsü. Daktilit ve cilt bulguları sık.	Tek taraflı sakroiliyit
ENFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI	Periferik eklem tutulumu sık. İshal öyküsü önemli.	Sadece %30 hastada HLA-B27 pozitif. Tek taraflı sakroiliyit olabilir.
ENFEKSİYON	Sistemik bulgular; ateş, iştahsızlık eşlik eder.	Enflamasyon markerları yüksektir. Lökositöz gözlenebilir.
OKRONOTİK ARTROPATİ	3. ve 4. dekatta bel ağrısı ve kalçada tutukluk	İdrarda ve kanda homogentisik asid varlığı

### 2.1.10. Aktivite ve İzlem İndeksleri:

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde CRP ve ESH gibi enflamasyon belirteçleri yeterli olmamaktadır. Aktiviteyi değerlendirmede; gözlemciler arasındaki değişkenlikleri ortadan kaldırabilmek için belirlenmiş indeksler kullanılmaktadır. Aktivite

değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan indeks; “Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi” (BASDAI)’dir. Hasta tarafından uygulanır. Yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunu içeren 6 adet görsel analog skalası (VAS) ölçümünden oluşmaktadır. İlk 4 soruya 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5’e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir. BASDAI $\geq$ 4 ise aktivasyon olarak değerlendirilir. Güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış olan Türkçe versiyonu mevcuttur (73). Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ise hastaların son bir haftadaki fonksiyonlarını belirlemek için kullanılan bir indekstir. BASFI 1990’da geliştirilmiş olup, VAS’a göre değerlendirilen 10 sorudan oluşur. Bunların 8’i günlük yaşam aktiviteleriyle, 2’si günlük yaşamla başa çıkmayı değerlendiren sorulardır. İndeks skoru 10 maddenin ortalaması alınarak 0-10 arasında puanlandırılır. Yüksek skorlar daha ileri düzeydeki bozukluklara işaret eder. Geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış Türkçe versiyonu mevcuttur (74). “Bath Ankilozan Spondilit Meteoroloji İndeksi” (BASMI), “Dougados Fonksiyonel İndeksi” (DFI), Bath Ankilozan Spondilit Hasta Global Skoru” (BAS-G) gibi kullanılabilecek indeksler mevcuttur. Hastanın fonksiyonel durumunu izlemede hekimin yapacağı, Schober veya Modifiye Schober (M. Schober), göğüs ekspansiyonu, servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, parmakucu-yer mesafesi ölçümleri faydalıdır. AS izleminde radyolojik hasarı skorlayan indekslerde mevcuttur. Bath AS Radyolojik İndeksi (BASRI) ve Stoke AS Omurga Skoru (SASSS) ve Modifiye SASSS (MSASSS) bu amaçla kullanılan skorlama sistemleridir. Güvenilirliği ve hassasiyeti yüksek olduğundan MSASSS prospektif çalışmalar için en uygun skorlama yöntemidir (75).

ASQL (AS yaşam kalitesi değerlendirme anketi): AS’de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi’nin hem klinik uygulamalar hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (76). Tamamen hastanın yaşam beklentileri, hastalığının bu beklentiler üzerine etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilen hastanın oluşturduğu indeksin (Patient Generated Index-PGI) de ASQL, BASDAI ile iyi korelasyon gösteren, geçerli ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir (77). ASQL 18 evet/hayır sorusu içerir. Puan aralığı 0-18’dir, düşük puanlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir.

AS’nin değerlendirilmesi için gerekli kriterleri belirlemek üzere oluşturulan çalışma grubu ASAS (Assesment Ankylosing Spondylitis Working Group); hastalığın izleminde

önerdiği yöntemler şunlardır: Fonksiyonel indeks olarak; BASFI veya DFI, ağrı için; VAS, spinal mobilite için; M. Schober, oksiput-duvar mesafesi, servikal rotasyon, lateral spinal fleksiyon veya BASMI, sabah tutukluğunun süresi için VAS, periferik eklem tutulumu ve hastanın global değerlendirilmesinde VAS, akut faz reaktanı olarak CRP ve ESH, ve son olarak BASDAI içindeki yorgunluk değerlendirmesidir (78) (Tablo 6).

**Tablo 6: ASAS tarafından önerilen AS izlem parametreleri**

Alan	Ölçüm Yöntemi
Fonksiyon	BASFI
Ağrı	VAS
Spinal mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve M. Schober, oksipit-duvar mesafesi, servikal rotasyon, spinal lateral fleksiyon veya BASMI
Hastanın global değerlendirmesi	VAS
Tutukluk	VAS, sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
Periferik eklemler/entesisler	Şiş eklem sayısı ve entezit skoru
Akut faz reaktanları	CRP, ESH
Radyografi	Lateral servikal ve lumbar
Yorgunluk	BASDAI soru 1

ASAS tarafından Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) geliştirilmiştir. ASDAS; AS'te ilk olarak akut faz reaktanlarının kullanıldığı aktivite indeksidir. Van Der Heijde ve arkadaşları ASDAS'ın tüm versiyonlarını hem hasta, hem de doktorun hastalık global değerlendirmesi ile korele bulmuşlardır (79, 80) (Tablo 7).

**Tablo 7: ASDAS**

1) Sırt ağrısı (BASDAI 2. soru)
2) Hastanın hastalık aktivitesi hakkındaki global değerlendirmesi
3) Periferik ağrı ve şişlik (BASDAI 3. soru)
4) Sabah tutukluğunun süresi (BASDAI 6. soru)
5) CRP mg/l (veya ESH).

AS'li hastaların tedavilere yanıtının değerlendirilmesinde ise yine ASAS grubunun önerdiği ASAS20, ASAS40 ve ASAS 5/6 kriterleri (Tablo 8) klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 8: ASAS Yanıt Kriterleri**

<b>ASAS20 Yanıt Kriterleri</b>
≥%20 düzelme ve en az 3 alanda 1 ünite düzelme
• Hastanın hastalık şiddeti global değerlendirmesi
• Sabah tutukluğuyla değerlendirilen enflamasyon
• Fonksiyon
• Ağrı

Muhtemel kalabilecek alanda ise %20 veya 1 ünite kötüleşmenin olmaması

<b>ASAS40 Yanıt Kriterleri</b>
≥%40 düzelme ve 4 alandan en az 3 alanda 2 ünite düzelme
• Hastanın hastalık şiddeti global değerlendirmesi
• Sabah tutukluğuyla değerlendirilen enflamasyon
• Fonksiyon
• Ağrı

Muhtemel kalabilecek alanda kötüleşmenin olmaması

<b>ASAS 5/6 Yanıt Kriterleri</b>
Aşağıdaki 6 alandan en az 5 alanda en az %20 düzelme
• Hastanın hastalık şiddeti global değerlendirmesi
• Sabah tutukluğuyla değerlendirilen enflamasyon
• Fonksiyon
• Ağrı
• CRP
• Spinal mobilite

<b>ASAS Parsiyel Remisyon Kriterleri</b>
Aşağıdaki 4 alanın hepsinde 2 ünite değer altında değer olması
• Hastanın hastalık şiddeti global değerlendirmesi
• Sabah tutukluğuyla değerlendirilen enflamasyon
• Fonksiyon
• Ağrı

Tüm hasta bildirimli değerlendirmeler 0-10 ölçekte alınmıştır.

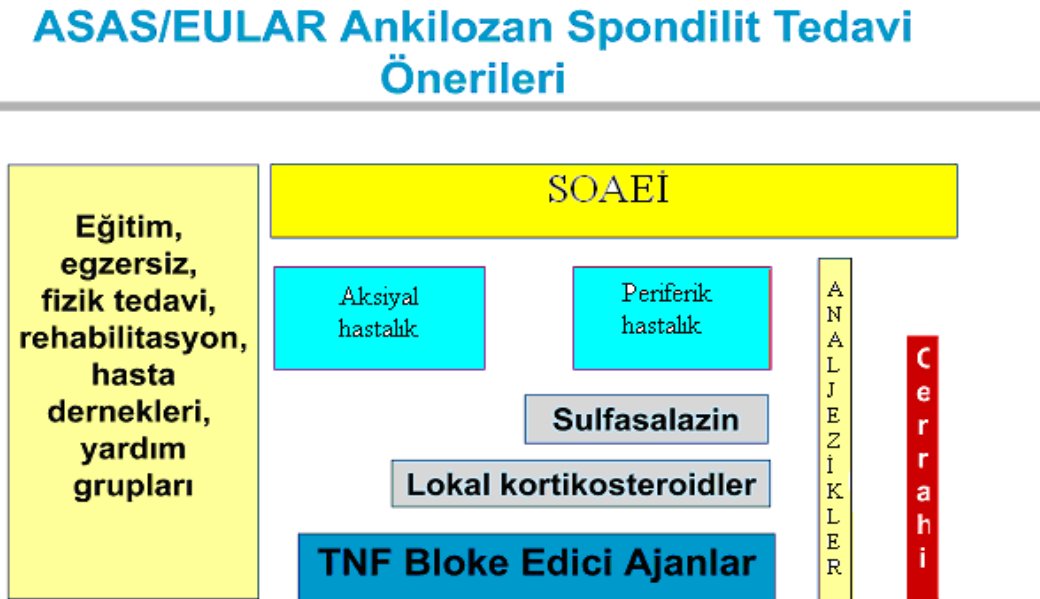
### 2.1.11. Prognoz:

Hastalığın seyrini önceden tahmin etmek oldukça zordur. Özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler gözlenebilir. Bazı çalışmalar başlangıçta yüksek hastalık aktivitesi gösteren vakaların gelecekte de aktif seyredebileceğini ve fonksiyon kayıplarının hastalığın ilk on yılında geliştiğini ortaya koymuştur (81). Kalça tutulumu şiddetli hastalığın bir belirleyicisidir. Hastalığın şiddetini ve ciddi hastalık sonucunu etkileyen diğer faktörler: SOAEİ'ye kötü yanıt, lomber omurga hareketlerinde kısıtlanma, ESH'nin 30 mm/saatin üzerinde olması, sosis parmak, oligoartrit ve başlangıç yaşının 16'nın altında olmasıdır (22).

AS'li hastalarda genel popülasyona göre mortalite oranlarının 1,5 katı olduğu bilinmektedir. Majör mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalık ve sekonder amiloidoz ilk sıralarda yer almaktadır (82).

### 2.1.12. Tedavi:

Hastalık aktivitesi yüksek, 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 ( Şekil 3).



Şekil 3: Tedavi önerileri



ASAS çalışma grubu ve EULAR (Avrupa Romatoloji Birliği) tedavi basamakları için 2010'da yeni öneriler yayınlamıştır. Bu kılavuzda toplam 11 madde halinde tedavi yaklaşımı belirlenmiştir (83) (Tablo 9).

**Tablo 9:ASAS/EULAR Tedavi Önerilerinin İlk Yenilmesi**

<p>AS'li hastaların temel tedavi prensipleri:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*AS değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilen potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır. Genellikle romatoloji uzmanı tarafından koordine edilen multidisipliner tedaviye ihtiyaç gösterir.</li><li>*AS'li hastanın temel tedavi hedefi; sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, semptomların ve enflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyon ve sosyal katılımın korunması/normale getirilmesidir.</li><li>*AS'li hastaların en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birleşiminden meydana gelir.</li></ul>
<p><b>1.Genel tedavi</b></p> <p>Hastalığın tedavisi aşağıdakilere göre uyarlanmalıdır</p> <p>a) Hastalığın prezantasyonu (aksiyal tutulum, periferik eklem tutulumu, entezit varlığı, ekstraartiküler semptom ve bulgular)</p> <p>b) Son semptomların derecesi, klinik bulgular, prognostik belirteçler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>* Hastalık aktivitesi ve enflamasyon</li><li>* Ağrı</li><li>* Fonksiyonel kayıp</li><li>* Yapısal hasar, kalça tutulumu, spinal deformiteler</li></ul> <p>c) Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar)</p>
<p><b>2. Hastalığı monitörize etmek</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*AS hastalarının izlenmesinde hastanın öyküsü, klinik parametreler, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri dikkate alınmalıdır.</li><li>*İzlenme sıklığına; hastanın semptomlarına, şiddetine ve almakta olduğu tedaviye göre karar verilmelidir.</li></ul>
<p><b>3. İlaç dışı tedaviler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*İlaç dışı tedavinin temel taşı AS'li hastanın eğitimi ve düzenli egzersiz yapmasıdır.</li></ul>

<p>*Ev egzersizleri etkilidir. Nitelikli bir gözlemci eşliğinde tek veya grup halinde suda veya karada yapılan fizik tedavi daha etkili olduğu için ev egzersizisine tercih edilmelidir.</p> <p>*Hasta ilişkileri ve hasta yardım grupları faydalı olabilir.</p>
<p><b>4. Eklem dışı bulgular ve komorbiditeler</b></p> <p>*Psöriyaz, üveyit ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi eklem dışı bulgular sık olduğu için konuyla ilgili uzmanlarla işbirliği yapılmalıdır.</p> <p>*Romatolojist artmış kardiyovasküler hastalık ve ostoporoz riski konusunda uyanık olmalıdır</p>
<p><b>5. Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar</b></p> <p>*SOAEİ; Koksibleride içecek şekilde; AS'nin ağrı ve sabah tutukluğu tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak kullanılması önerilmektedir.</p> <p>*SOAEİ ile sürekli tedavi; persistan olarak hastalığı aktif ve semptomatik olanlarda önerilir.</p> <p>* Kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler SOAEİ reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır</p>
<p><b>6. Analjezikler</b></p> <p>* SOAEİ etkisi yetersiz kalan, kontraendike olan ve/veya zor tolere edilen hastalarda ağrı kontrolü için parasetamol ve opiyoidler gibi analjeziklerin kullanımı önerilmektedir.</p>
<p><b>7. Glukokortikoidler</b></p> <p>* Lokal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir.</p> <p>*Sistemik kortikosteroid kullanımının aksiyel hastalıkta faydası çalışmalarda gösterilememiştir</p>
<p><b>8. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar</b></p> <p>*Aksiyel tutulumun tedavisinde, sülfasalazin ve metotreksat da dahil olmak üzere hiç bir hastalık seyrini değiştirici antiromatizmal ilacın (DMARD) etkinliği kanıtlanmamıştır.</p> <p>*Periferik artritte ise sülfasalazin kullanımı düşünülebilir</p>
<p><b>9. Anti-TNF tedavi</b></p> <p>*Konvansiyonel tedaviye rağmen sürekli aktif hastalığı olanlarda anti-TNF tedavi düşünülebilir.</p> <p>*Aksiyel hastalığı olanlarda DMARD tedavisinin anti-TNF tedavisi öncesi ya da birlikte kullanımının zorunluluğunu gösteren kanıt yoktur.</p> <p>*Aksiyel ve artiküler/entezal hastalık tablolarında değişik TNF inhibitörlerinin etkinliği arasında fark olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Ancak eşlik eden enflamatuvar barsak</p>

hastalığı varlığında gastrointestinal etkinlikte farklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

- \*Özellikle yanıt kaybının geliştiği hastalarda ikinci TNF bloköre değişim faydalı olabilir.
- \*AS'de TNF inhibitörleri dışında diğer biyolojik ajanların kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.

#### **10. Cerrahi**

- \*Total kalça protezi; inatçı ağrısı olan veya sakatlığı olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı olan hastalarda yaşa bakılmaksızın düşünülmelidir.
- \*Ciddi fonksiyon kaybına neden olan deformiteleri olan hastalarda spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir.
- \*Akut vertebral kırığı olan hastalar spinal cerraha danışılmalıdır.

#### **11.Hastalığın gidişatındaki değişiklikler**

Eğer hastalığın gidişatında önemli bir değişiklik oluşursa inflamasyon haricindeki etmenler (örn: spinal kırık) göz önünde bulundurulmalı ve uygun değerlendirme ve görüntüleme yapılmalıdır.

#### **Anti-TNF tedavi:**

Ankilozan spondilitte Anti-TNF ilaçların kullanılmaya başlamasından önce tedavi seçenekleri çok sınırlıydı. Etkili bir tedavide esas olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve SOAEİ'ler temel alınıyordu. Anti-TNF ilaçların kullanıma girmesi AS tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçların AS'deki etkileri önce açık, daha sonra plasebo ve aktif kontrollü randomize çalışmalarla ve uzun süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (84-87). Anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin immünmodülatuar mekanizmalarının daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen SpA'lı hastalardan alınan sinoviyal biyopsi analizi ile olmuştur. Onikinci haftada biyopsilerde sinoviyal tabakanın kalınlığında azalma, endotel hücrelerinden salınan vasküler adezyon molekülü 1'de azalma tespit edilmiştir (88).

Bu ilaçlar sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve MR'da görülen enflamasyon sinyallerini baskılamaktadır. Anti-TNF ilaçlar sakroiliyak eklemdaki enflamasyonu engellemekte çok etkili olmalarına rağmen, 2 yıllık çalışmalarda radyolojik olarak sindesmofitlerin büyümesini tam olarak

durduramadıkları gösterilmiştir. Ancak eroziv hasar gelişmeden, erken başlanan tedavi ile sindesmofit ve ankilozun gelişiminin önlenmesi mümkün olabilir (89, 90).

Etkileri hızlı başlamakta (ortalama 2 hafta) ve hastaların önemli bir kısmında iyi klinik yanıt ve hatta remisyon sağlamaktadırlar. Uzun süreli kullanıldıklarında klinik etkileri değişmeden devam etmektedir. Fakat ilaç kesildikten sonra etkileri sonlanmakta ve hastalık belirtileri 6-18 haftada yeniden ortaya çıkmaktadır. Ancak ilacın yeniden başlanması ile tekrar etki elde edilir (91). Stone ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada infliksimab uygulanan AS'li hastalarda en iyi klinik yanıtın hastalık süresi kısa olan ve başlangıç klinik parametreleri daha iyi olan hastalarda elde edildiği bildirilmiştir (92). Güçlü etkilerine rağmen anti-TNF ajanların kullanımı, yüksek maliyeti ve uzun dönem güvenlik verilerinin yetersizliğinden dolayı sınırlıdır. Hangi hastaların anti-TNF tedavi alması gerektiği, dozu ve yan etki ve etkilerinin nasıl izlenmesi gerektiği kılavuzlarla belirlenmiştir.

ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler şunlardır (93):

- a) Dört haftadan uzun süren, BASDAI  $\geq 4$  ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olması,
- b) Hastaların en az iki SOAEI'yi en az 4 hafta boyunca kullanmış olması,
- c) Periferik artritli olan hastaların en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olması,
- d) Periferik artrit için en az 12 hafta sülfasalazin almış olması,
- e) Enteziti olan hastaların lokal tedaviye yanıt vermemiş olması gereklidir.
- f) Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi ise zorunlu değildir.

Ülkemizde kullanımı AS'de onay almış üç anti-TNF blokeri mevcuttur. Her 3 anti-TNF ajanında BASDAI %50 düzelme kriteri ve ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (94-96).

1) Adalimumab: Rekombinan insan monoklonal anti-TNF antikoru. İki haftada bir subkutan olarak uygulanmaktadır.

2) Etanersept: Rekombinan çözünür, immünoglobulin G'nin Fc parçasına bağlı 2 adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteindir. Yirmibeş mg subkutan haftada iki kez veya 50 mg subkutan haftada bir kez subkutan olarak uygulanan iki formu vardır.

3) İnfliksımab: Monoklonal şimerik bir antikordur. Şimerik terimi ilacın hem insan hemde murin komponentlerini içerdiğini ifade eder ve molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murin ve sabit Fc domaini insana aittir. Plazmadaki TNF- $\alpha$ 'ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF- $\alpha$ 'ya da bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 7-12 gündür. Ortalama dağılım hacmi 3-5 litre, klirensi 0,01 lt/saattir. Ankilozan spondilitte 5 mg/kg dozda 0., 2., 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır. İnfliksımabın kesilmesinden sonra %64 hastada ortalama 13,4 hafta sonra relaps gelişmektedir (97).

Anti-TNF tedavi öncesi hastalar tedavi uygunlukları açısından değerlendirilmelidir. Bazı durumlar bu tedavi için kontrendikasyon oluşturur (98).

#### **Ankilozan spondilitte anti-TNF- $\alpha$ tedavi kontrendikasyonları**

- Gebelik ve laktasyon
- Aktif enfeksiyon
- Yüksek enfeksiyon riski taşıyan hastalar
- Kronik bacak ülseri
- Geçirilmiş tüberküloz
- Nativ eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit
- Prostetik eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit, protez yerinde bırakılmışsa süre belirsizdir
- Persistan veya tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyon
- Kalıcı üriner kateter varlığı
- Lupus ve multipl skleroz öyküsü
- Aşağıdaki durumlar hariç malign ve premalign durumlar  
Bazal hücreli karsinom  
10 yıldan uzun bir süre önce tanı konulup tedavi edilmiş malign olgular

### **Anti-TNF- $\alpha$ tedavinin yan etkileri:**

Bu ilaçları kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatli incelenmelidir. Tedavinin aşağıdaki yan etkileri bildirilmiştir (99).

- Enfeksiyonlar
- Malignensiler (lenfoma)
- Hematolojik hastalıklar(anemi, pansitopeni)
- Demiyelinizan hastalıklar ve nöropati
- Konjestif kalp hastalığında alevlenme
- Otoantikör ve otoimmün cevap gelişimi
- Hipersensitivite reaksiyonları

Bu yan etkiler ilaçların buldukları grubun ortak özellikleridir. Saougou ve arkadaşları (100) tarafından AS'li hastalarda infliksimab tedavisinin 6 yıllık izleminde en sık gözlenen yan etkinin üst solunum yolları enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir.

Tüberküloz ve leişmanyaz gibi ülkemizde endemik olarak da gözlenebilen granümatöz hastalıklar açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) 2005 yılı Uzlaşma Toplantısı Raporu dikkate alınarak hastaların tedavi öncesi hem aktif hem de inaktif tüberküloz açısından değerlendirmeleri yapılmalı ve tedavi öncesi gereken önlemler alınmalıdır

### **2.2.1.ANKİLOZAN SPONDİLİT; KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ, METABOLİK SENDROM ve İNSÜLİN REZİSTANSI İLE İLİŞKİ**

Ankilozan spondilitli hastalarda gözlenen en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (101). Ankilozan spondilit ile ilişkili olan mortalite artışında As'ninde rolü olduğu düşünülmektedir. Geleneksel KV risk faktörlerinin AS'de artmış oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (102).

### **Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (103):**

**1. Lipid risk faktörleri** (Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), trigliseridler, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

**2. Lipid olmayan risk faktörleri**

**A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabet Mellit
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

#### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

#### **Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (103):**

1. Yaş (erkeklerde  $\geq 45$ , kadınlarda  $\geq 55$  )
2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon ( Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı )
5. Düşük HDL kolesterol ( HDL  $< 40$  mg/dl )
6. Yüksek LDL kolesterol ( LDL  $\geq 130$  mg/dl )

#### **LİPİD RİSK FAKTÖRLERİ:**

Genel olarak kanda total kolesterol (T.kol) ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe KV risk artar

#### **Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL) :**

Kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Buna göre Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (103).

#### **HDL Kolesterol Düşüklüğü:**

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını

göstermektedir (104, 105). Framingham kohortunda HDL kolesteroldeki 10 mg/dl azalmanın KV riskte % 50 artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (103).

TEKHARF çalışması, T.kol/HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngördüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre T.kol/HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (106).

### **Trigliseridler:**

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, HT, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (107). Ancak prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) TG düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (103, 108, 109).

### **Aterojenik Dislipidemi:**

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri de LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda TG, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (110).

### **Ankilozan spondilit ve lipid**

Ankilozan spondilitli hastaların azalmış HDL, TG ve T.kol düzeylerine sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (102). Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesi ile T.kol düzeyinde ve özellikle HDL kolesterolde azalma arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Düşük HDL kolesterol nedeniyle aktif AS hastalarının aterojenik lipid özellikleri taşıdıkları düşünülmektedir (111).



## **Hipertansiyon**

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik KV olayların %35'inden HT sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (112).

## **Sigara içiciliği**

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (113).

## **Obezite**

Obezite Amerika kalp birliği (AHA) tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (114). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (115). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (116, 117).

Vücut kitle indeksi ( VKİ ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ; kilo (kg)/boyun karesi (m<sup>2</sup>) olarak hesaplanır. VKİ= 25-29,9 ise fazla kilolu; VKİ  $\geq$  30 ise obez olarak tanımlanmıştır. VKİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. Tek başına bel çevresinin erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması KVH riski ile ilişkilidir (118).

## **Ankilozan spondilit; hipertansiyon, sigara ve VKİ ilişkisi**

Ankilozan spondilitli hastalarda sigara içme oranlarında ve VKİ'de sağlıklı kontrollere göre artış olduğu bilinmektedir (102, 119). Bununla birlikte sigara kullanımının AS başlangıcı ve hastalık süresiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada bu parametrelere sigaranın bir etkisinin olmadığı yönünde bulgular saptanmıştır. Fakat sigara kullanımının AS'de fonksiyonel ve radyolojik gidişatı daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir (120). Yine AS'li hastalarda genel popülasyona kıyasla hipertansiyon prevalansının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (121).

### **Metabolik Sendrom:**

Reaven (122), insüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin HT, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (122). NCEP ATP III tarafından kabul edilmiş MS tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 10).

**Tablo 10: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (103):**

Abdominal obezite (bel çevresi) Erkek > 102 cm Kadın > 88 cm
Trigliserid $\geq$ 150 mg/dL
HDL Erkek < 40 mg/dL Kadın < 50 mg/dL
Kan basıncı $\geq$ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu $\geq$ 110 mg/dL
<b>Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.</b>

KV risk faktörlerinin obezite, insülin rezistansı ve ortak etiyopatogenez ile ilişkili çeşitli risk faktörlerinden oluşan MS ile ilişkili olduğu açıktır. Metabolik sendromun varlığı KVH'nın rölatif riskini 1,5-3 kat artırmaktadır (123).

MS; subklinik enflamasyon, dislipidemi, HT, bozulmuş glukoz toleransı, bel çevresinde artış, HDL kolesterolde azalma, insülin rezistansı ile ilişkili olan KV mortalite ve morbiditede artışa neden olan toplumda sık gözlenen bir tablodur. Bu tabloda insülin direncinin anahtar bir rolü olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin birbirleriyle ve insülin direnci ile olan ilişkilerini gösteren bulgular mevcuttur. İnsülin duyarlılığı; insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki

glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir.

### **AS ve Metabolik sendrom:**

Bir çok çalışmada ateroskleroz ve metabolik anormalliklerin (düşük HDL, yüksek LDL, insülin rezistansı) RA, SLE ve AS gibi romatizmal hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir (123). Ankilozan spondilitli hastalarda MS riskinin arttığı ve bununda yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

### **İnsülin rezistansı:**

Metabolik sendrom komponentlerinden olan İR ve KV hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. İnsülin rezistansının patogenezinde bazı faktörler suçlanmıştır. Bunların içerisinde en öne çıkan ise TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$  aynı zamanda AS gibi enflamatuvar hastalıkların da patogenezinde suçlanan bir proenflamatuvar sitokindir. Yapılan bir çok çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın hayvan modellerinde İR'nin önemli bir aracısı olduğu gösterilmiştir. Dahası insülin rezistan hastaların yağ dokularında ve iskelet kaslarında TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonu söz konusudur. Obez, insülin rezistan olgularda kilo kaybına; TNF- $\alpha$  ekspresyonunda ve salınımında azalma eşlik etmektedir. Bu da insülin duyarlılığında artış, serum TNF- $\alpha$  düzeylerinde azalma ve insülin duyarlılığında artış ile ilişkilidir (125).

### **Ankilozan spondilit ve insülin rezistansı:**

Ankilozan spondilit ve MS arasındaki ilişki açıktır. Fakat MS'nin temel belirleyicilerinden biri olan İR ve AS arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir (126,127). Ankilozan spondilitte artmış TNF düzeylerinin teorik olarak insülin rezistansına neden olması beklenirken böyle bir ilişki saptanmamıştır. Sarı ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan ve 28 AS hastasının tarandığı çalışmada da AS ile insülin düzeyleri, insülin rezistansı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (128).

### **C-reaktif protein**

Artmış KV risk genelde multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Bunların içinde en önemlisi; sistemik enflamatuvar yanıtın aterogenezi hızlandırmasıdır. Artmış CRP düzeyleri ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (121).

Sonuç olarak AS'de artmış KV risk şu bulgularla ilişkili olabilir;

- 1) Konvansiyonel KV risk faktörlerine daha yüksek prevalansta rastlanması (sigara, aterojenik lipid profili, DM, yüksek VKİ, artmış homosistein, artmış fibrinojen, trombosit sayısında artış ve hiperkoagülabilite)
- 2) Azalmış fiziksel aktivite
- 3) Genetik predispozisyon
- 4) Enflamasyon
- 5) Ek komorbiditelerin yetersiz tedavisi.

### 2.2.2. Kardiyovasküler risk hesaplama

a) Kardiyovasküler risk faktörlerinin hesaplamasında kullanılan bazı yöntemler ile artmış KV risk hesaplanabilmektedir. Framingham risk skorlama sistemi (Tablo 11-12) KVH'lerin 10 yıllık risk hesaplamasında yaygın olarak kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Bu formülde cinsiyet, yaş, LDL düzeyi, HDL düzeyi, sigara ve diyabet varlığı ve sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümlerine göre bir puan belirlenmekte ve bu puana karşılık gelen risk tablosu ile hastanın 10 yıllık KV riski hesaplanmaktadır. LDL arttıkça risk artarken HDL arttıkça risk azalmaktadır (129).

**Tablo 11: Framingham Risk Skorlama Sistemi Kadınlar İçin**

YAŞ	
30-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	7
60-64	8
65-69	8
70-74	8

LDL:mg/dl	
<100	-2
100-129	0
130-159	0
160-190	2
≥190	2

DİYABET	
Yok	0
Var	2

HDL: mg/dl	
<35	5
35-44	2
45-49	1
50-59	0
≥60	-2

SİGARA	
Yok	0
Var	2

SİSTOLİK mm/Hg	DİYASTOLİK TANSİYON				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	-3				
120-129	0				
130-139		0			
140-159			2		
≥160				3	

PUAN	10 YILLIK RİSK
≤-2	%1
-1	%2
0	%2
1	%2
2	%3
3	%3
4	%4
5	%5
6	%6
7	%7
8	%8
9	%9
10	%11
11	%13
12	%15
13	%17
14	%20
15	%24
16	%27
≥17	%≥32

**Tablo 12: Framingham Risk Skorlama Sistemi Erkekler İçin**

YAŞ	
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

LDL:mg/dl	
<100	-3
100-129	0
130-159	0
160-190	1
≥190	2

DİYABET	
Yok	0
Var	2

HDL: mg/dl	
<35	2
35-44	1
45-49	0
50-59	0
≥60	-1

SİĞARA	
Yok	0
Var	2

SİSTOLİK mm/Hg	DİYASTOLİK TANSİYON				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0				
120-129	0				
130-139		1			
140-159			2		
≥160					3

PUAN	10 YILLIK RİSK
<-3	%1
-2	%2
-1	%2
0	%3
1	%4
2	%4
3	%6
4	%7
5	%9
6	%11
7	%14
8	%18
9	%22
10	%27
11	%33
12	%40
13	%47
≥14	%≥56

b) Total kolesterol/HDL kolesterol düzeyi KVH'lerin gelişimi için önemli prognostik belirteçtir. Özellikle HDL kolesterol seviyesi düşük olan halkımız için bu oranın en önemli bağımsız lipid değişkeni olduğu TEKHARF kohortunun 10 yıl sonraki izleminin incelenmesinin sonuçları arasında en çok dikkati çeken bulgulardandır. Bu oranda 2 birimlik artış koroner ölüm ve olayların %68 oranında artmasına neden olduğu da diğer bulgular arasındadır (106).

c) İnsülin rezistansı KVH'ler açısından anlamlı ve önemli bir risk faktörüdür. TG/HDL kolesterol oranı İR ile en iyi korelasyon gösreden lipid belirteçidir. Çalışmalarda KV risk için önerilen Tkol/HDL kolesterol oranının TG/HDL kolesterol oranı kadar güçlü bir şekilde İR ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (130).

### **2.2.3. İnfliksimab; kardiyovasküler risk parametreleri, metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile ilişki**

Anti-TNF tedaviye yanıt veren RA hastalarında, KV riskin azaldığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu azalmanın biyolojik enflamasyonun azalmasına veya proaterojenik lipid profilinde düzelmeye bağlı olabileceği öngörülmüştür (131). Kuzey Amerika Romatoloji Araştırmacıları Birliğinin (CORRONA) 2010 yılında yayınladığı verilere göre anti-TNF tedavi alan 10.156 RA hastasının takibinde miyokart

enfarktüsü ve transiyent iskemik atak/serebrovasküler olay riskinin azaldığının saptandığı bildirilmiştir (132). Ankilozan spondilit hastalarında yapılmış olan birçok çalışmada da anti-TNF tedavi alan hastalarda benzer etki olup olmadığı araştırılmıştır. Anti-TNF tedavi alan AS hastalarında yapılmış olan çalışmalarda kardiyovasküler riskin azaldığına dair veriler elde edilmiş olmakla beraber bu parametreler tek tek araştırıldığında ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

### **Lipid risk faktörleri ve İnfliksımab**

Spanakis ve arkadaşları (133) tarafından 60 hastada (24 RA, 26 AS ve 10 psöriyatik artrit) yapılan bir çalışmada infliksımab tedavisinden 1 ay sonra HDL kolesterol ve T. kol düzeylerinde artış ve aterosjenik indekste azalma olduğu bildirilmiştir. Kiortsis ve arkadaşları (134) tarafından 50 RA, 32 AS hastasında infliksımab tedavisinin 6. ayında bakılan Tkol, TG düzeylerinde anlamlı artış saptanırken; LDL, HDL düzeylerinde ve TKol/HDL, TG/HDL oranlarında anlamlı değişiklik saptanmadığı raporlanmıştır. Garces ve arkadaşları (135) tarafından infliksımab ve etanerseptin uzun dönemde (1 yıl) lipid profili üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada Tkol ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış saptanırken TG ve HDL düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışmada infliksımab ve etanersept alt grupları ayrı ayrı da incelenmiş ve iki ilacın farklı etkileri olabileceği sonuçlar saptanmıştır. Etanersept grubunda HDL düzeyinde anlamlı artış olduğu ve LDL ve Tkol düzeyinde değişiklik olmadığı, infliksımab grubunda ise T.kol ve LDL'de anlamlı artış saptanırken TG ve HDL'de değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu değişik anti-TNF ilaçların farklı etkilere sahip olabileceğini düşündürmüştür.

2009 yılında yayınlanan bir çalışmada 34 AS hastasında infliksımab, adalimumab ve etanersept tedavisinden 14 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde ise T. kol ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış saptanırken aterosjenik indekste, TG ve LDL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (136). Çalışmalarda T. kol düzeylerinde artış saptanmış olması ortak bir nokta iken diğer bulgular ise çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir.

### **Kan basıncı ve İnfliksımab:**

En az 1 yıldır infliksımab tedavisi alan 17 hastada (RA, AS, PsA) çalışmaya dahil olduktan sonra başlangıçta ve infliksımab infüzyonunun 10. gününde olmak üzere 4 kez



sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri yapılmış ve anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (137). Yine 26 RA hastasında yapılan diğer bir çalışmada 17 hastaya infliksimab, 9 hastaya ise plasebo tedavi uygulanmış ve hastalar 56 hafta izlenmiştir. Her iki grupta sistolik ve diyastolik tansiyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca infliksimab grubunun 0., 24., 56. haftalardaki sonuçları karşılaştırılmış ve tedavi öncesi değerlerle sonrakiler arasında da anlamlı bir fark saptanmadığı raporlanmıştır (138). Başka bir çalışmada 23 RA hastasının 15'ine adalimumab, 6'sına etanersept ve 2'sine infliksimab tedavisi başlanmıştır. Tedavi öncesi, 2. hafta ve 12. haftada hastalar değerlendirilmiştir. Sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümlerinde 2. hafta ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Tansiyon değerlendirilindeki bu azalmanın aynı zamanda hastalık aktivitesindeki azalmayla paralellik gösterdiği bildirilmiştir (139).

### **Vücut kitle indeksi ve İnfliksimab**

Anti-TNF tedavi alan hastalarda yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Ondört RA hastası ile yapılan bir çalışmada infliksimab tedavisinin 24. haftasında yapılan değerlendirmelerde anlamlı VKİ değişikliği olmadığı bildirilmiştir. (140). Yine Oğuz ve arkadaşları (141) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise infliksimab tedavisi uygulanan RA hastaları ortalama 9,6 ay takip edilmiş ve VKİ'de anlamlı olmayan derecede bir artış olduğu saptanmıştır. Briot ve arkadaşları (142) ise infliksimab tedavisi alan spondiloartropatili 19 hastayı 6-12 ay arasında izlemişler ve anlamlı derecede kilo artışı olduğunu belirlemişlerdir. Yine Briot ve arkadaşları (143) 106 AS hastasından 59'una 3 veya 5 mg/kg dozda 6 veya 8 haftada bir infliksimab, 47'sine 25 mg haftada 2 kez etanersept tedavisi uygulamışlar ve 1 yıl sonra hastalarda anlamlı kilo artışı olduğunu bildirmişlerdir.

### **Metabolik sendrom, insülin rezistansı ve İnfliksimab**

Metabolik sendrom; TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinlerin başrolde olduğu kronik enflamasyonla karakterize bir durumdur. Bu nedenle bir çok romatizmal hastalığın tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanların metabolik sendrom parametreleri üzerinede etkili olabileceği öngörülmüştür. Romatizmal hastalık nedeniyle anti-TNF tedavi alan hastalarda yapılan çalışmalarda kısa ve uzun süreli olarak bu etkilerin var olup olmadığını inceleyen araştırmalar yapılmıştır. Fakat çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Gonzalez-Gay ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan çalışmada 27 diyabetik olmayan RA hastasında infliksimabın kısa süreli etkisi araştırılmıştır. Hastalarda infüzyon öncesi ve 2.

saatte açlık insülin düzeyi, homeostaz model değerlendirmesi-İR (HOMA-İR), kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksinin (QUICKI) hesaplaması yapılmış ve açlık insülin düzeyinde anlamlı azalma ve HOMA-İR ve QUICKI'de anlamlı iyileşme saptandığı rapor edilmiştir (18). Serio ve arkadaşları (144) ise 38 kadın RA hastasında 12. haftada ve 24. haftada değerlendirme yapmışlar ve 12. haftada HOMA-İR ve QUICKI'de anlamlı düzelme saptanmazken 24. haftada anlamlı düzelme saptadıklarını bildirmişlerdir. Yirmisekiz RA, 17 AS hastasında 2005 yılında yapılan bir çalışmada infliksimab alan hastalarda tedavinin 0. ve 6. ayında bakılan HOMA-İR ve QUICKI'de anlamlı düzelme saptanmamıştır. Ama başlangıçta ciddi insülin rezistansı olan vakalarda belirgin bir düzelme olduğu vurgulanmıştır (145). Mart 2011'de yayınlanan bir çalışmada ise metabolik sendrom tanısı olan erkek hastalara 0., 2., 6. haftalarda 3 mg/kg dozunda infliksimab uygulanmış ve sonrasında 3. gün, 10. ve 15. haftalarda hastalar değerlendirilmiş ve ilacın insülin rezistansında anlamlı düzelmeye yol açmadığı rapor edilmiştir (146).

### **Kardiyovasküler Risk ve İnfliksimab**

Papadakis ve arkadaşları (147) tarafından 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada 63 erkek AS hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların hepsi aktif hastalık nedeniyle infliksimab tedavisi almakta olan hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 grup arasında Framingham riskinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Bilgimiz dahilinde infliksimab alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında ilacın Framingham risk skorlamasına olan etkilerini inceleyen bir yayın bulunmamaktadır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma merkezi Romatoloji kliniğinde izlenen, 1984 Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı almış ve infliksimab tedavisine başlanması planlanan hastalar değerlendirildi. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA09/441), Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

#### 3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18-65 yaşları arasındaki kadın ve erkek hastalar
2. 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar
3. İnfliksimab tedavisi planlanıyor olmak

#### 3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Geçirilmiş veya aktif tüberküloz varlığı
2. Aktif enfeksiyonun bulunması
3. Yüksek enfeksiyon riskinin olması (son 12 ay içinde septik artrit, son 12 ay içinde protez enfeksiyonu, inatçı veya nükseden akciğer enfeksiyonu, kalıcı üriner kateter)
4. Gebelik veya laktasyon döneminde bulunmak veya etkili doğum kontrolü uygulamamak
5. Lupus ve demiyelinizan hastalığı olanlar
6. Malign hastalığı olanlar
7. DM tanısı olan hastalar
8. Açlık kan şekeri 100 mg/dl üzerinde olan hastalar
9. Antilipidemik ilaç kullanan hastalar
10. Üç aylık takip süresinde zorunlu olarak yeni antihipertansif, antilipidemik veya antidiyabetik ilaç başlanması gereken hastalar

Değerlendirmeler tedavi öncesi ve tedavi sonrası aynı klinisyen tarafından yapıldı. Tüm olgulara yapılacak olan testler ve klinik anlamları hakkında bilgi verildi ve yazılı-sözlü onayları alındı. Hastalar bu 12 haftalık süreçte yaşam tarzı değişikliği yapmamaları

konusunda da uyarıldı. İnflksimab her hastaya 5 mg/kg dozda 0., 2., 6. haftada intravenöz olarak uygulandı. İlk dozdan önce ve son dozdan 6 hafta sonra (12. haftada) değerlendirmeler yapıldı.

### **3.3. Değerlendirme parametreleri:**

**3.3.1. Ağrı düzeyi:** VAS: Tüm olgularda ağrı 0'dan 10'a kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi. Hastanın hiç ağrı hissetmemesi 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının ise 10 olduğu anlatıldı. Hastalardan aşağıdaki doğru üzerinde ağrısının şiddetine göre sayısal değerleri işaretlemesi istendi.

VAS Ağrı Skoru

(0) yok \_\_\_\_\_ (10)en şiddetli

**3.3.2. Hastanın global değerlendirme:** VAS'a göre cevaplandırılan bir sorudur, hastaya ortalama geçen hafta hastalığı ile ilgili kendisini nasıl hissettiği soruldu.

(0) çok iyi \_\_\_\_\_ (10)çok kötü

**3.3.3. Sabah tutukluk süresi:** Dakika cinsinden sorgulandı.

**3.3.4. Modifiye Schober testi:** Lumbosakral bileşke hizasındaki Venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm yukarısı işaretlenerek ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark ölçüldü.

**3.3.5. Göğüs ekspansiyonu:** Kollar frontal düzlemde fleksiyonda iken eller başın arkasına yerleştirilerek 4. interkostal aralık seviyesinden maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark ölçüldü.

**3.3.6. BASFI:** Hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçüldü. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik VAS üzerinde işaretler. On sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (78) (ek 1).

**3.3.7. BASDAI:** Hastanın bir hafta öncesine ait hastalık aktivitesi ölçüldü. BASDAI; yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'in 5 major semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal VAS üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir (ek 2).

**3.3.8. ASQL:** Hastaların geçen haftaki yaşam kalitesi ölçüldü. ASQL; hastaların yaşam kalitesini 18 soru üzerinden her soruya evet-hayır cevabı verilerek sorgulayan bir ölçektir. Evetlerin toplamı skoru verir (49) (ek 3).

**3.3.9. VKİ:** Olguların boy, kilo ölçümleri ve bu ölçümlerden beden kitle indeksi [VKİ: Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup>] hesaplanmıştır. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, buradan bel / kalça oranı [BKO: bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm)] hesaplanmıştır. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlenmiştir.

**3.3.10. Laboratuvar Değerlendirme:** Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah 08:30'da alınmıştır. Açlık kan glukozu (AKŞ); (glukoz oksidaz yöntemi), TG (gliserol fosfat oksidaz metodu ile enzimatik-kolorimetrik yöntemi), kolesterol (kolesterol oksidaz yöntemi), HDL ve LDL (kolesterol oksidaz ve esteraz kullanılarak direkt olarak) konsantrasyonlarının ölçümü Roche MODULAR otoanalizörü (Roche Diagnostics, GmbH,

Mannheim, Germany) ile ölçüldü. CRP düzeyleri de immünotürbidimetrik yöntemle aynı cihazda belirlendi. VLDL kolesterol seviyeleri Friedewald formülü ile hesaplandı. İnsülin ölçümü, kemilüminesan yöntemle Architect analizöründe (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızları Westergren metodu ile Greiner SRS 100/II cihazında belirlendi. (Greiner, SWZ).

**3.3.11. HOMA-IR:** İnsülin direncini yansıtan HOMA-IR değeri formül ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

HOMA-IR değeri 2,7'nin üzerinde saptanan hastalar İR(+) olarak değerlendirildi.

**3.3.12. Tansiyon ölçümü:** Aynı klinisyen tarafından ve 30 dakika istirahat sonrası manuel olarak değerlendirildi.

**3.3.13. MS varlığı:** NCEP ATP III tanı kriterlerine (Tablo 10) göre 5 kriterden 3 pozitif olanlar MS(+) olarak değerlendirildi.

**3.3.14. Framingham risk skoru:** Tüm veriler kullanılarak koroner arter hastalığı riskini belirlemek üzere kullanılan risk skorlama sistemlerinden olan Framingham risk skoru ile çalışmaya katılanların 10 yıl içinde kardiyovasküler olay geçirme riskleri belirlendi.

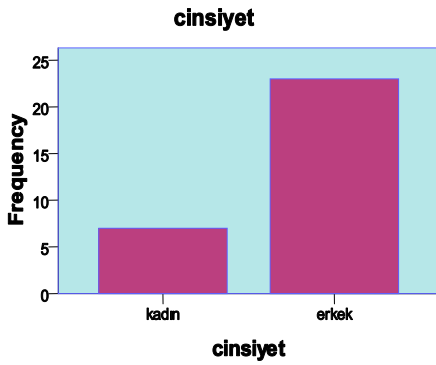
#### **3.4. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında "paired samples t test", normal dağılım göstermeyen verilerin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon analizi kullanıldı. Tedavi sonrası değişikliklerin birbirleriyle korelasyonları Spearman testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizler  $p < 0,05$  ise anlamlı kabul edildi

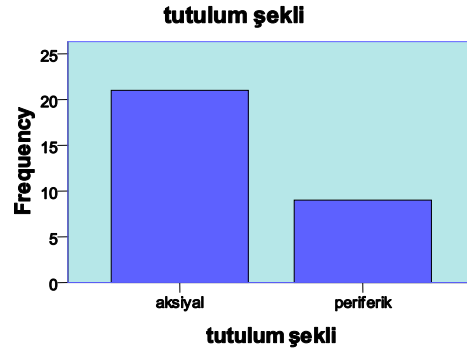
## 4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Romatoloji Kliniğinde izlenen, 1984 Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı almış ve infliksimab tedavisine başlanması planlanan ardışık 32 hasta çalışma için değerlendirildi. 1 hasta bilinen tip 2 DM tanısı olduğu için ve 1 hasta da açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 30 hastanın 7 (%23,3)'si kadın 23 (%76,7)'ü erkek idi. Hastaların 21 (%70)'i aksiyal, 9 (%30)'u periferik eklem tutulumu olan hastalardı (Şekil 4-5). Hastaların %56,7'sinde HLA-B27 pozitif olarak saptandı.



Şekil 4: Cinsiyet oranları



Şekil 5: Tutulum şekli

Araştırma grubu hastalarının yaş ortalaması  $34,3 \pm 10,2$  ve ortalama hastalık süresi  $47,2 \pm 73,8$  olarak saptandı. Akut faz yanıtları değerlendirildiğinde ESH değeri  $26,3 \pm 19,6$  mm/s ve CRP değeri ise  $26,0 \pm 46,0$  mg/l bulundu. Klinik, fonksiyonel aktivite ve yaşam kalite indeksleri değerlendirildi. BASDAI değerleri  $7,0 \pm 0,9$ , BASFI  $6,1 \pm 1,4$  ve ASQL ise  $15,4 \pm 2,4$  olarak saptandı. Tedavi öncesi hastaların genel özellikleri tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri**

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	18	54	34,3	10,2
Tanı süresi (ay)	2	300	47,2	73,8
BASDAI	5,3	9,1	7,0	0,9
BASFI	3,7	9,3	6,1	1,4
ASQL	9	18	15,4	2,4
VAS ağrı	7,4	10	8,7	0,7
VAS genel	0,4	10	7,2	2,1
Sabah tutukluğu	50	120	96,6	26,6
ESH mm/saat	2	83	26,3	19,6
CRP mg/l	3	249	26,0	46,0

Tedaviden önce ve ilk dozdan 12 hafta sonra değerlendirmeler tekrarlandı. Tedavi öncesi ve sonrasında bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kilo, VKİ, T.kol, HDL, TG, LDL, insülin, HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasında BASDAI, BASFI, ASQL, VAS ağrı, VAS genel, M. Schober ve göğüs ekspansiyonunda istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,000$ ) düzelme mevcuttu.

Hem sistolik ( $p=0,000$ ) hem de diyastolik tansiyonlarda ( $p=0,003$ ) tedavi öncesi ve 12. Hafta sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı.

AKŞ istatistiksel olarak anlamlı bir artma ( $p=0,001$ ) saptanırken, TG/HDL oranı ( $p=0,043$ ) ve T.kol/HDL ( $p=0,041$ ) oranında ise hafif anlamlı artma saptandı.

Tedavi öncesi ve 12. hafta Framingham skorlarına göre hesaplanan 10 yıllık KVH riskinde ise hafif anlamlı ( $p=0,028$ ) bir azalma saptandı.

BASDAI, BASFI, ESH ve CRP değerlerindeki düzelme ile KVH riskindeki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



**Tablo 14: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerler**

BASDAI	7,0±0,9	1,8±1,0
BASFI	6,1±1,4	2,1±1,5
AsQL	15,4±2,	5,2±4,8
VAS ağrı	8,7±0,7	2,7±1,8
VAS genel	7,2±2,1	2,9±2,3
Sabah tutukluğu	92,6±26,6	15,6±10,6
M. Schober (cm)	2,7±1,3	4,2±1,9
G. ekspansiyonu (cm)	3,1±1,1	4,6±1,7
Sistolik tansiyon (mmHg)	119±9,9	110,3±11,5
Diastolik tansiyon (mmHg)	75±10,4	68±7,1
Bel çevresi	83,8±15,6	82,7±14,6
Kalça çevresi	98,5±11,1	97,8±11,0
Bel/Kalça Oranı	0,8±0,8	0,8±0,8
Ağırlık (kg)	72,0±17,0	72,9±17,0
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,4±6,7	26,7±6,7
T.Kol (mg/dl)	158,1±41,0	164,7±37,5
TG (mg/dl)	110,5±59,2	129,4±89,3
HDL (mg/dl)	40,7±8,8	40,8±9,3
LDL (mg/dl)	95,7±35,2	95,1±28,4
TG/HDL	2,9±1,9	3,5 ±3,1
T.Kol/HDL	3,9±1,1	4,2±1,3
AKŞ (mg/dl)	87,3±7,1	92,2±6,9
İnsülin (IU/ml)	8,7±6,6	9,9±7,5
HOMA-IR	1,9±1,4	2,3±1,8
ESH (mm/s)	26,3±19,6	10±10,3
CRP (mg/l)	26,0±46,0	6,4±5,8
10 yıllık risk	4,0±3,7	3,0±2,2

Sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncında gelişen azalma ile hastalık aktivite kriterlerindeki (BASDAI, BASFI, ESH, CRP) düzelme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sistolik kan basıncındaki düzelme ile 10 yıllık KV riskteki düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004) bir ilişki saptandı. Aynı ilişki diyastolik tansiyon için geçerli değildi.

Tedavi öncesi hastaların 3'ü MS(+), 3'ü İR(+) ve 3'ü de hem MS(+) hem de İR(+) olarak saptandı. MS pozitif olan 6 hasta (%20) ve İR pozitif olan 6 hasta (%20) mevcuttu (Tablo15).

**Tablo 15: Vakaların MS kriterlerine göre değerlendirilmesi**

	0.gün MS kriteri	12. hafta MS kriteri	MS önce-sonra		İR önce-sonra	
1. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(-): 0 kriter	yok	yok	yok	yok
2. hasta	TA(+) TG(+) HDL(+): 3 kriter	TA(-) TG(-) HDL(+) 1 kriter	var	yok	yok	yok
3. hasta	TA(+) TG(+) HDL(+): 3 kriter	TA(-) TG(+) HDL(+): 2 kriter	var	yok	yok	yok
4. hasta	0 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
5. hasta	Bel çevresi (+) HDL(+): 2 kriter	Bel çevresi(+) HDL(+): 2 kriter	yok	yok	yok	yok
6. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
7. hasta	0 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
8. hasta	Bel çevresi (+) TA(+): 2 kriter	Bel çevresi(+) TA(-):1 kriter	yok	yok	var	var
9. hasta	Bel çevresi(+) TA kriteri(+):2 kriter	Bel çevresi(-) TA kriteri(-): 0 kriter	yok	yok	yok	yok
10. hasta	HDL(+):1 kriter	HDL(+):1 kriter	yok	yok	yok	yok
11. hasta	HDL(+):1 kriter	HDL(-):0 kriter	yok	yok	yok	yok
12. hasta	0 kriter	0 kriter	yok	yok	yok	yok
13. hasta	HDL(+):1 kriter	HDL(+):1 kriter	yok	yok	yok	yok
14. hasta	TA kriteri(+): 1 kriter	TA kriteri(-): 0 kriter	yok	yok	yok	yok

15. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
16. hasta	Bel çevresi (+): 1 kriter	Bel çevresi(+):1 kriter	yok	yok	var	yok
17. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
18. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
19. hasta	0 kriter	0 kriter	yok	yok	yok	yok
20. hasta	TG(-) HDL(+): 1 kriter	TG(+) HDL(+): 2 kriter	yok	yok	yok	yok
21. hasta	HDL(+): 1 kriter	HDL(+): 1 kriter	yok	yok	yok	yok
22. hasta	Bel çevresi(+) TG(+) HDL(+):3 kriter	Bel çevresi(+) TG(+) HDL(+):3 kriter	var	var	var	var
23. hasta	TA(+) TG(+) HDL(+):3 kriter	TA(-) TG(+) HDL(+):2 kriter	var	yok	yok	yok
24. hasta	HDL(+):1 kriter	HDL(-):0 kriter	yok	yok	yok	yok
25. hasta	0 kriter	0 kriter	yok	yok	yok	yok
26. hasta	Bel çevresi(+) TA kriteri(+) TG(+) HDL(-): 3 kriter	Bel çevresi(+) TA kriteri(+) TG(+) HDL(+): 4 kriter	var	var	var	var
27. hasta	TA kriteri(+) HDL(+): 2 kriter	TA kriteri(-) Lipid HDL(-): 0 kriter	yok	yok	var	yok
28. hasta	Bel çevresi(+) TA kriteri(+) TG(-) HDL(+): 3 kriter	Bel çevresi(+) TA(-) TG(+) HDL(+): 3 kriter	var	var	var	var
29. hasta	0 kriter	0 kriter	yok	yok	yok	yok
30. hasta	TA kriteri(+) TG(-) HDL(+): 2 kriter	TA kriteri(-) TG(+) HDL(+): 2 kriter	yok	yok	yok	yok

Tedavi öncesi MS(+) İR(-) olan 3 hastanın 3'ünde tedavinin 12. haftasında MS tanı kriterlerini doldurmadığı ve MS(-) olduğu gözlemlendi. MS(+) İR(+) olan 3 hastanın 3'ünün de tedavi sonrasında MS(+) İR(+) olduğu saptandı. İR(+) MS(-) olan 2 hastanın tedavi sonrası İR'si düzeldi. 1 hastanın ise İR(+) olarak kaldığı saptandı. MS(+) veya İR(+) olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri tablo 16 ve 17'de gösterilmiştir.

**Tablo16: MS(+) veya İR(+) olan vakaların tedavi öncesi özellikleri**

	Cinsiyet	Belçevresi	TG	HDL	TA	AKŞ	BKİ	MS	İR
Vaka 2	Kadın	85	166	39,3	130/70	98	27,41	(+)	(-)
Vaka 3	Erkek	97	314	29,7	130/80	88	27,17	(+)	(-)
Vaka 8	Erkek	116	141	51	130/70	86	43,82	(-)	(+)
Vaka 16	Kadın	97	66	67,6	110/70	89	35,23	(-)	(+)
Vaka 22	Erkek	108	212	28,7	120/80	90	34,68	(+)	(+)
Vaka 23	Kadın	83	220	49,7	130/70	88	28,89	(+)	(-)
Vaka 26	Kadın	95,5	164	53,6	140/80	98	35,96	(+)	(+)
Vaka 27	Erkek	67	81	35,6	130/80	91	19,72	(-)	(+)
Vaka 28	Erkek	108	108	33,5	130/80	103	35,09	(+)	(+)

**Tablo 17: MS(+) veya İR(+) olan vakaların tedavi sonrası özellikleri**

	Cinsiyet	Belçevresi	TG	HDL	TA	AKŞ	BKİ	MS	İR
Vaka 2	Kadın	81	105	41,8	110/60	97	27,83	(-)	(-)
Vaka 3	Erkek	95	451	33	110/80	85	28,08	(-)	(-)
Vaka 8	Erkek	115	148	48	120/80	95	43,82	(-)	(+)
Vaka 16	Kadın	97	70	57,1	120/80	97	34,85	(-)	(-)
Vaka 22	Erkek	105	353	26	120/70	99	34,68	(+)	(+)
Vaka 23	Kadın	83,1	176	41,9	110/60	98	28,89	(-)	(-)
Vaka 26	Kadın	92,5	211	47,8	130/60	106	37,85	(+)	(+)
Vaka 27	Erkek	71	51	41,5	110/70	83	22,23	(-)	(-)
Vaka 28	Erkek	104,5	158	36,2	120/70	103	33,80	(+)	(+)

Hastalar MS pozitif ve negatif olmalarına göre 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında BASDAI, BASFI, ASQL, ESH, CRP ve sabah tutukluğu süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ( $p>0,05$ ) saptanmadı. MS(+) olan grupta yaş ile MS(+)'liği arasında anlamlı ilişki ( $p=0,009$ ) saptandı. Yine MS(+) olan grupta KV risk oranları istatistiksel olarak anlamlı oranda ( $p=0,028$ ) artmış saptandı.

Hastalar İR pozitif ve negatif olmalarına göre 2 gruba ayrıldı. İki grup arasında BASDAI, BASFI, ASQL, ESH, CRP ve sabah tutukluğu süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ( $p>0,05$ ) saptanmadı.

## 5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilitli hastalarda KVH riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Aktif hastalık durumunda bu risk daha da artmaktadır (148). Artmış KV olayların klasik KVH risk faktörleri ile tam olarak açıklanamaması enflamasyonun da bu konuda etkisi olabileceğine işaret etmektedir (1-7). Ateroskleroz, sistemik enflamasyon ve İR'de KVH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bir proenflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  lipid profili ve İR değişiklikleri (149), aterosklerozun başlaması ve progresyonu (150,151), hemostaz (152) ve akut miyokart enfarktüsüne yol açabilen aterosklerotik plak rüptürü (150) ile ilişkilendirilmiştir. Hotamışlıgil ve arkadaşları (153) tarafından obez ratlarda TNF- $\alpha$  nötralizasyonunun insüline karşı duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkılarak TNF- $\alpha$  nötralizasyonunun; İR, MS parametreleri, enflamasyon ve KV risk parametreleri üzerine olumlu etkilerinin olması beklenmektedir. RA hastalarında anti-TNF tedavi ile KV olay sıklığının azaldığını gösteren kanıtlar mevcuttur (154-155). Fakat AS'li hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Çalışmamıza kliniğimizde takip edilen ve AS tanıyla anti-TNF tedavi başlanması planlanan (BASDAI $\geq$ 4) olan 30 dahil edildi. Tedavi öncesi ve 12. hafta sonuçları değerlendirildi. Hastalardan hiçbirinde tedaviyi kesmeye veya aksatmaya neden olabilecek bir yan etki izlenmedi. Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, erkek hastaların çoğunlukta oldukları görülmektedir. Erkek/kadın oranı 23/7 olarak bulundu ve bu sonuç literatürlerle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların başlangıç ve 12. hafta sonuçları karşılaştırıldığı zaman bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kilo, VKİ, T.kol, HDL, TG, LDL, insülin, HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer sonuçlar Kiortsis ve arkadaşları (146) tarafından 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmada 28 RA ve 17 AS hastası infliksimab başlandıktan sonra ve 6 ay sonra incelenmiş ve BKİ, bel/kalça oranı, HOMA-IR değerlerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Yalnız, farklı olarak, belirgin İR olan hastalarda HOMA-IR'de anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır. Aradaki bu fark çalışmada izlenen RA hastalarının tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin etkisinden kaynaklanıyor olabilir (156). Yine Kiortsis ve arkadaşlarının (134) infliksimab ile tedavi edilen 50 RA, 32 AS hastasının 6. ay sonuçlarını incelediği çalışmada, bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak lipid profilinde başlangıç ile anlamlı fark

saptanmamıştır. Aynı çalışmada TG/HDL oranı ve T.kol/HDL oranında da fark saptanmazken bizim çalışmamızda ise TG/HDL oranı ve T.kol/HDL oranında ise hafif anlamlı artma saptandı. Bu sonucun TG ve T.kol düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma ile ilgili olduğu düşünüldü. KVH için en önemli prognostik lipid belirleyicisi olarak kabul edilen T.kol/HDL kolesterol oranındaki bu artışın enflamatuvar parametrelerde düzelme olan bu hastalarda saptanmış olması şaşırtıcıdır (106). Enflamatuvar sürecin düzelmesiyle katabolik durumdan dolayı beslenme düzensizliği yaşayan hastalardaki iştah artışı hastalardaki T.kol ve TG düzeylerindeki artıştan sorumlu olabilir.

Popa C ve arkadaşları (157) tarafından yapılan bir çalışmada ise RA hastalarında infliksimab tedavisinin kısa ve uzun dönem lipid paneli üzerine farklı etkilerinin olabileceği gözlenmiştir. İlk dozdan 2 hafta sonra T.kol, HDL ve LDL'de artış saptanan hastalarda 1 yıl sonunda LDL ve T.kol yüksekliği devam ederken HDL değerlerinin başlangıç değerleriyle benzer olduğu saptanmıştır. Bu bulgu ilacın kısa dönemde lipid panelindeki olumlu etkilerinin ters olarak uzun dönemde proaterojenik etkiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da aterojenik indekslerde gelişen artış bu çalışmanın bulgularıyla koreledir.

Çalışmamızda AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma ( $p=0,001$ ) saptanmıştır. Bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Altmışiki (juvenil kronik artrit, psöriatik artrit ve AS) hastanın 3 farklı anti-TNF tedavi altında başlangıçta, 3. ve 6. ayda incelendiği bir çalışmada AKŞ değerleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (158). Daha önce bahsedilen Gonzelez-Gay ve arkadaşlarının (18) RA hastalarında insülin ve insülin/glukoz indeksinin anlamlı azaldığının gösterildiği çalışmada, AKŞ değerlerinde tedaviden 120 dk sonra anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bu bulgu sonuçlarımızla uyumludur. Çalışmamızda tedavi öncesi AKŞ ortalaması  $87,3\pm 7,1$  ve tedavi sonrası AKŞ ortalaması  $92,2\pm 6,9$  olarak saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak önem taşımamaktadır. Ancak çalışma hasta seçiminde  $AKŞ\geq 100$  mg/dl olan ve DM tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için bu gruptaki hastalarda glukoz metabolizmasının nasıl etkileneceği bu çalışmayla öngörülemez.

Hem sistolik ( $p=0,000$ ) hem de diyastolik kan basınçlarında ( $p=0,003$ ) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. hafta sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

oranda azalma saptandı. Çalışmamızda gözlenen kan basıncı değerlerindeki anlamlı azalma; hastalık aktivasyonunun azalmasına bağlı olarak hastaların daha az SOAEİ kullanımı ile ilişki olabileceği gibi ilacın direkt etkisi ile de ilişkili olabilir. Normotansif ve hipertansif hastalarda SOAEİ kullanımının hem sistolik hem de diyastolik tansiyonda artışa neden olduğu bilinmektedir (159, 160). Farklı popülasyonlarda, selektif ve nonselektif SOAEİ'le yapılan çalışmalarda kan basıncını 3-5 mmHg artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (161). Efektif ilaç tedavisiyle SOAEİ kullanımının azalması ve hastaların daha aktif hale gelmeleri bu azalmada etkili olmuş olabilir. Çalışmamızla korele olarak 23 RA hastasına 3 değişik anti-TNF tedavi verilerek yapılan bir çalışmada tedaviden 2 hafta ve 3 ay sonra bakılan sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, benzer şekilde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca anti-TNF tedavinin mikrovasküler endotel bağımlı fonksiyonlarda düzelmeye yol açarak tansiyondaki azalmaya katkıda bulunmuş olabileceği de bildirilmiştir (139).

Yayınlanmış araştırmalarda genel olarak AS'li hastaların yanısıra RA tanılı hastalar birlikte taranmış, bu da hastaların infliksimab dozlarının eşit olamamasına ve RA'lı hastalar kortikosteroid gibi pek çok veriyi değiştirebilecek ilaçlar kullandıklarından grupların homojen dağılmamasına neden olmuştur. Diğer çalışmalarda ise değişik anti-TNF ajanlar kullanılmış ve bu ilaç grubunun ortak özellikleri algılanmaya çalışılmıştır. Bilgimiz dahilinde AS tanılı ve ilk kez İnfliksimab tedavisi başlanacak olan hastalarda tedavi sonrasında; metabolik sendrom parametreleri, kardiyovasküler risk parametreleri ve Framingham risk skorunun bakıldığı bir çalışma yoktur. AS'li ve zaten anti-TNF tedavi almakta olan erkek hastalarla, sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut olup bu çalışmada her iki grup arasında Framingham risk skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır (148). Olivia ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise enflamatuvar poliartritli 90 infliksimab tedavisi almakta olan ve 45 DMARD tedavisi almakta olan hasta 10 yıllık kardiyovasküler risk açısından (British Society's cardiovascular risk assessor) değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (162). Ancak, bu iki çalışmada da hastaların anti-TNF tedavi öncesi risk skorları bilinmediğinden gerçekten TNF ilaçların KV riske etkisinin olmadığını söylemek çok zor olacaktır.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. hafta Framingham skorlarına göre hesaplanan 10 yıllık KVH riskinde ise hafif anlamlı ( $p=0,028$ ) bir azalma saptandı. Bu



azalmanın, sistolik tansiyonda oluşan azalma ile anlamlı olarak korele olduğu saptandı. BASDAI, BASFI, ESH ve CRP değerlerindeki düzelme ile Framingham KV risk skorundaki azalma arasında ilişki saptanmamış olması, sistolik kan basıncındaki azalma ve KV risk skorunda saptanan azalma arasındaki korelasyonun önemini vurgulayan bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bir çok klinik ve toplum kökenli çalışma, sistolik kan basıncının KV hastalık gelişiminde diyastolik kan basıncına göre daha önemli olduğunu göstermiştir (163). Çalışmamızda saptanmış bulunan sistolik kan basıncındaki anlamlı düzeydeki azalma bu nedenle çok önemlidir.

Sonuç olarak; infliksimab tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığı zaman sistolik, diyastolik kan basıncında ve 10 yıllık Framingham KV risk oranlarında anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu risk azalması, KVH AS'de en önemli ölüm nedeni olduğu için önemli bir bulgudur. Ancak anti-TNF tedavilerin KV morbite ve mortalite üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında, daha uzun takip süreleriyle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya alınan 30 hastanın 7 (%23,3)'si kadın 23 (%76,7)'ü erkek idi. Hastaların 21 (%70)'i aksiyal, 9 (%30)'u periferik eklem tutululumu olan hastalardı. Hastaların %56,7'sinde HLA-B27 pozitif olarak saptandı.
- 2- Araştırma grubu hastalarının yaş ortalaması  $34,3 \pm 10,21$  ve ortalama hastalık süresi  $47,2 \pm 73,8$  olarak saptandı. Akut faz yanıtları değerlendirildiğinde ESH değeri  $26,3 \pm 19,6$  mm/s ve CRP değeri ise  $26,0 \pm 46,0$  mg/l bulundu. Klinik, fonksiyonel aktivite ve yaşam kalite indeksleri değerlendirildi. BASDAI değerleri  $7,0 \pm 0,9$ , BASFI  $6,1 \pm 1,4$  ve ASQL ise  $15,4 \pm 2,4$  olarak saptandı.
- 3- Tedavi öncesi ve sonrasında BASDAI, BASFI, ASQL, VAS ağrı, VAS genel, M Schober ve göğüs ekspansiyonunda istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,000$ ) düzelme mevcuttu.
- 4- Tedavi öncesi ve sonrasında bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, kilo, VKİ, T.kol, HDL, TG, LDL, insülin, HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 5- Hem sistolik ( $p=0,000$ ) hem de diyastolik tansiyonlarda ( $p=0,003$ ) tedavi öncesi ve 12. hafta sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptandı.
- 6- AKŞ istatistiksel olarak anlamlı bir artma ( $p=0,001$ ) saptanırken, TG/HDL oranı ( $p=0,043$ ) ve T.kol/HDL ( $p=0,041$ ) oranında ise hafif anlamlı artma saptandı.
- 7- Tedavi öncesi ve 12. hafta Framingham skorlarına göre hesaplanan 10 yıllık KVH riskinde ise hafif anlamlı ( $p=0,028$ ) bir azalma saptandı.
- 8- Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncında gelişen azalma ile hastalık aktivite kriterlerindeki (BASDAI, BASFI, ESH, CRP) düzelme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

- 9- BASDAI, BASFI, ESH ve CRP değerlerindeki düzelme ile KVH riskindeki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- 10- Sistolik kan basıncındaki düzelme ile 10 yıllık KV riskteki düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,004$ ) bir ilişki saptandı. Aynı ilişki diyastolik tansiyon için geçerli değildi.
- 11- Hastaların tedavi öncesi artmış KVH risklerinden yola çıkılarak, AS hastalarının bu riski açısından yakın takip edilmesi gerektiği söylenebilir.
- 12- Anti-TNF tedaviye başlanan hastalarda gözlediğimiz AKŞ değerlerinde yükselme göz önüne alınırsa hastaların takibinde bu parametreninde yakın izlemi yapılması gerektiği düşünülebilir.
- 13- TG/HDL oranı ve T.kol/HDL oranında ise hafif anlamlı artma saptandığı için tedavi öncesi ve sonrasında hastaların lipid profilinin takibinin gerektiği söylenebilir.
- 14- Sonuç olarak, infliksimab tedavisi, AS hastalarında fiziksel aktivinin artmasını veya SOAEİ kullanımının azalmasını sağlayarak veya direkt etkisiyle kan basıncında azalmaya sebep olarak 10 yıllık KVH riski üzerine olumlu etkide bulunmaktadır. Ancak, anti-TNF tedavilerin KV morbite ve mortalite üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında, daha uzun takip süreleriyle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. REFERANSLAR

- 1-Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 31(2):355-62, 2005.
- 2-Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 3(5):281-92, 2004.
- 3-Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 59(5):321-5, 2000.
- 4-Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine* 68(6):564-75, 2001.
- 5-Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in utoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 112(21):3337-47, 2005.
- 6-van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 46(4):862-73, 2002.
- 7-Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 1(6):338-47, 2002.
- 8-American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2006 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2006. Erişim: <http://www.americanheart.org>. Erişim tarihi: 20/08/2011.
- 9-Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the EdinburghArtery Study. *Am J Epidemiol.* 135:331-340, 1992.
- 10-Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685-95, 2005.
- 11-Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:15-26, 1999.
- 12-Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 108:2957-63, 2003.
- 13-Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanersept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*166(8):902-8, 2006.
- 14-Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med* 297(11):572-6, 1977.
- 15-Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 8(1):86-90, 1981.

16-Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 52(3):174-6, 1993.

17-van Der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J. The ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 58: 3063-70, 2008.

18-Gonzalez-Gay MA, de Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Llorcas J. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 24(1):83-6, 2006.

19-Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, van Der Stadt R, Twisk JW, Dijkmans BA, Lems WF. Short term effects of infliximab on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32(2):252-5, 2005.

20-Cooksey R, Brophy S, Gravenor MB. Frequency and characteristics of disease flares in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 1:1-4, 2010.

21-Shaikh SA. Ankylosing spondylitis: recent breakthroughs in diagnosis and treatment. *J Can Chiropr Assoc* 51(4):249–260, 2007.

22-Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 61:8-18, 2002.

23-Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi dergisi* 2(2):31-35, 2001.

24-Çeliker R. Ankilozan spondilit: klinik özellikleri. *Romatizma* 15(1):15-21, 2000.

25-Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota. 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 35:1476-82, 1992.

26-Kaipainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 24:496-9, 1997.

27-Gabriel ES, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 11(3):229-43, 2009.

28-Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 43:615-8, 2004.

29-Braun J, Bollow M, Remlinger G. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58-67, 1998.

- 30-Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum* 58:1:15-25, 2008.
- 31-Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J. Rheumatol* 35(2):305-9, 2008
- 32-Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review *Arthritis and rheumatism* 59(3):449-454, 2008.
- 33-Hart FD, Robinson KC. Ankylosing spondylitis in women. *Ann. Rheum. Dis.* 18:15-23, 1959.
- 34-Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology* 144:91-94, 1982.
- 35-Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 24(1):E2, 2008.
- 36-Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, Herold M, Kvien TK, Mielants H, Mendoza JM, Olivieri I, Østergaard M, Schachna L, Sieper J, Boumpas DT, Dougados M. 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 (Oxford)* 47(3):355-61, 2008.
- 37-Kain T, Zochling J, Taylor A, Manolios N, Smith MD, Reed MD, Brown MA, Schachna L. Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. *Med J Aust* 18;188(4):235-7, 2008.
- 38-Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthropathy. *Joint Bone Spine* 77(2):108-14, 2010.
- 39-Maksymowych WP. Ankylosing Spondylitis Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Chapter 70.
- 40-Russell AS, Davis P, Schlaut J. Prevalance of ankylosing spondylitis and HLA-B27 in a North American Indian populations: a pilot study. *Cma Journal* 116(2):148-9, 1977.
- 41-McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of Ankylosing spondylitis. *BMJ* 333(16):581-585, 2006.
- 42 Kasapoglu Gunal E, Oguz Sarvan F, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, Konice M, Aral O, Ocal L. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey *Joint Bone Spine* 75(3):299-302, 2008.

- 43-Christiansen F, Zilko P, Dawkins RL. Ankylosing Spondylitis in HLA-B27 positive individuals: use in diagnosis. *British Medical Journal* 13:125, 1979.
- 44-Breban M. Genetics of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 20(3):593-599, 2006.
- 45-Oliver JE, Silman AJ. What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 11(3) 223, 2009.
- 46-Reveille JD. Recent studies on the genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 11(5):340-8, 2009.
- 47-Maksymowych WP, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Pope A, Rahman P. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60(2):379-84, 2009.
- 48-Chen R, Yao L, Meng T, Xu W. The association between seven ERAP1 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis involving 8,530 cases and 12,449 controls. *Rheumatol Int* 13:296-310, 2011.
- 49-Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, Karaderi T, Farrar C, Appleton LH, Sturrock RD, Stone MA, Oppermann U, Brown MA, Wordsworth BP. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 1;18(21):4204-12, 2009.
- 50-Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 6:399-405, 2010.
- 51-Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 24(1):E3, 2008.
- 52-Lee HT, Chen WS, Chen MH, Tsai CH, Chou CT. The expression of proinflammatory cytokines and intracellular minerals in patients with ankylosing spondylitis. *Formosan Journal of Rheumatology* 23:40-46, 2009.
- 53-van Der Linden SM, van Der Heijde D, Maksymowych WP. Kelly's textbook of rheumatology, 8th ed. Chapter 70- Ankylosing Spondylitis.
- 54-Reveille J. *Mosby Rheumatology, 4TH. Volume two. Section 9. Clinical features of ankylosing spondylitis.*
- 55-Zochling J, Braun J. Assessments of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 23:133-41, 2005.
- 56-Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford England)* 2:1523-28, 2003.
- 57-Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(4):699-712, 2007.

- 58-Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 54: 128-30, 1995.
- 59-Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 20(4):909-12, 1977.
- 60-Graham DC, Smythe HA. The carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis* 9:171-74, 1958.
- 61-Han C, Robinson DW Jr, Hackett MW, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33(11):2167-72, 2006.
- 62-Coates LC, Marzo-Ortega H, Bennet AN, Emery P. Anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2(1):37-43, 2010.
- 63-Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm* 12: 342-5, 2006.
- 64-Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: Review of the literature illustrated by case reports. *Clinical Rheumatology* 17(6):524-30, 1998.
- 65-Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 44:2728-36, 2001.
- 66-Tyrrell PNM, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 53:714-17, 1994.
- 67-Muntean L, Simon S, Bolosiu CR, Rednic S, Damian L, Bolosiu HD. Bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Mædica A Journal of Clinical Medicine* 1(1):7-12, 2006.
- 68-Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *İmmunoloji Romatoloji Dergisi*. Ankilozan spondilit özel sayısı 3(25):20-9, 2007.
- 69-McVeigh CM, Cairns AP. Clinical review: Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*, 333(7568): 581-585, 2006.
- 70-Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. *Spondyloarthritis: lessons from imaging*. *Arthritis Res Ther* 11: 222, 2009.
- 71-Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:507-19, 2006.
- 72-Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-8, 2005.



73-Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 25:280-4, 2005.

74-Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath ankylosing spondylitis and Dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 25:612-18, 2005.

75-Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van Der Linden S, Mielants H, van Der Tempel H, van Der Heijde DM. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 50:2622-32, 2004.

76-Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van Der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62(1): 20-6, 2003.

77-Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol* 30(4): 764-73, 2003.

78-Siper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych M, van Der Heijde D. International Society (ASAS) handbook: a guide to The Assessment of SpondyloArthritis assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68:1-44, 2009.

79-van Der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van Den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68:1811-8, 2009.

80-Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van Der Linden S, van Der Heijde D. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68:18-24, 2009.

81-Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 20(28):16-22, 2002.

82-Zochling JM, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 26(51):80-4, 2008.

83-Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van Der Heijde D. 2010 update of ASAS/EULAR

recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70:896-904, 2011.

84-Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Sieper J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64:229-34, 2005.

85-van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J. Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 52:582-91, 2005.

86-van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 54:2136-46, 2006.

87-Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48(6):1667, 2003.

88-Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor a therapy on synovium in spondyloarthritis. Histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 44:186-95, 2001.

89-van Der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J. The Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 58: 3063-70, 2008.

90-van Der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin S.-L, Tsuji W, Davis Jr. J. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 58(5):1324-31, 2008.

91-Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18: 347-53, 2006.

92-Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 28:1605-14, 2001.

93-van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J. Assessment of spondyloarthritis international society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis *Ann Rheum Dis* 70:905-8, 2011

- 94-van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff M. Adalimumab therapy results in significant reduction of signs and symptoms in subjects with ankylosing spondylitis: The ATLAS trial. *Arthritis Rheum* 54:2136-46, 2006.
- 95-Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 359:1187-193, 2002.
- 96-Davis JC Jr, van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W. Enbrel ankylosing spondylitis study group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 48:3230-36, 2003.
- 97-Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 46: 645–60, 2007.
- 98-Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van Der Linden S, van Der Heijde D. ASAS working group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 316-20, 2006.
- 99-Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 4:307-321, 2002.
- 100-Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term study. *Joint Bone Spine*. 77(4):325-9, 2010.
- 101-Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 20:16-22, 2002.
- 102-Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 63(4):557-63, 2011.
- 103-National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 17;106(25):3143-421, 2002.
- 104-Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 63:42-47, 1989.
- 105-Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 298: 998-1002, 1989.
- 106-Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K, Uysal Ö, Keleş İ, Sansoy V. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner arter hastalığının en iyi lipid

öngördüğü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dern Araş 29:334-43, 2001.

107-Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. Am Heart J 121:1283-8, 2001.

108-Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. Eur Heart J 19: 8-14, 1998.

109-Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 81:7-12, 1998.

110-Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 81:18, 1998.

111-van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, Twisk JW, van Der Paardt M, van Der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 65:1473-7, 2006

112-Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 342:454-60, 2000.

113-US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease \_ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983

114-Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 97:2099-100, 1998.

115-Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 289: 2560-72, 2003.

116-van Den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med; 342:1-8, 2000.

117-Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 341: 1097-105, 1999.

118-Kaya A, Tonyukuk Gedik V, Bayram F, Bahçeci M, Sabuncu T, Tuzcu A, Arıkan Ş, Gökalp D; Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizma çalışma grubu. Hipertansiyon, obezite ve lipid metabolizması hekim için tedavi rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma derneği yayını. 51-53, 2009.

- 119-Çapkın E, Kiriş A, Karkucak M, Durmuş İ, Gökmen F, Cansu A, Tosun M, Ayar A. Investigation of effects of different treatment modalities and structural and functional vessel wall properties in patient with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 78(4):378-82, 2011.
- 120-Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 25(3):138-42, 1996.
- 121-Peters MJ, van Der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarhropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 34:585-9, 2004.
- 122-Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non-insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven 509, 1996.
- 123-Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26(5):710-4, 2007.
- 124-Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 8(5):415-9, 2009.
- 125-Kiotisis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64:765-6, 2005.
- 126-Toussirot É, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P, Wendling D. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism Clinical and Experimental* 56:1383-9, 2007.
- 127-Penesova A, Rovensky J, Zlnay M, Dedik L, Radikova Z, Koska J, Vigan M, Imrich R. Attenuated insulin response and normal insulin sensitivity in lean patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Pharmacol Res* 25(3):107-14, 2005.
- 128-Sari I, Demir T, Kozaci LD, Akar S, Kavak T, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26(9):1427-32, 2007.
- 129-Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 97:1837-47, 1997.
- 130-Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). *Am J Cardiol* 101(4):497-501, 2008.
- 131-Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower

incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32(7):1213-8, 2005.

132-Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, Farkouh ME, Nasir A, Setoguchi S, Solomon DH; CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70(4):576-82, 2011.

133-Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Emmanuel G, George K, Karvounaris S, Bizaki A, Kritikos H, Boumpas DT. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels inpatients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheum* 33:2440-6, 2006.

134-Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33(5):921-3, 2006.

135- Garcês SP, Parreira Santos MJ, Vinagre FM, Roque RM, da Silva JA Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann Rheum Dis* 67(6):895-6, 2008.

136-Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A, Malochet-Guinamand S, Ristori JM, Soubrier M. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 77(1):50-2, 2010.

137- Angel K, Provan SA, Hammer HB, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 Aug;25(4):511-7.

138-Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, Chowienczyk P, Kirkham B. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68(8):1277-84, 2009.

139-Sandoo A, Panoulas VF, Toms TE, Smith JP, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Gasparyan AY, Carroll D, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kitas GD. Anti-TNF  $\alpha$  therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens* 28:1-4, 2011

140-Seriolo B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 26:1799-800, 2007.

141-Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 62: 218-22, 2007.

142-Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  treatment. *Ann Rheum Dis* 64:1137-40, 2005.

- 143-Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 35(5):855-61, 2008.
- 144-Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol* 35(2):355-7, 2008.
- 145-Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64(5):765-6, 2005.
- 146-Wascher TC, Lindeman JH, Sourij H, Kooistra T, Pacini G, Roden M. Chronic TNF- $\alpha$  neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in “healthy” men with metabolic syndrome. *Mol Med* 17(3-4):189-93, 2011.
- 147-Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, Kritikos HD, Mikhailidis DP, Boumpas DT. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF $\alpha$  treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 27(2):292-8, 2009.
- 148-McCarey D, Sturrock RD. Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 27(4):124-6, 2009.
- 149-Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957–63.
- 150-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868-874, 2002.
- 151-Carter AM. Inflammation, thrombosis and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res* 2:113-21, 2005.
- 152-Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 85:967-72, 2000.
- 153- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91, 1993.
- 154-Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32:1213-8, 2005.
- 155-Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 56:2905-12, 2007.

156-Stern MP, Kolterman OG, Fries JF, McDevitt HO, Reaven GM. Adrenocortical steroid treatment of rheumatic diseases. Effects on lipid metabolism. *Arch Intern Med* 132(1):97-101, 1973.

157-Popa C, van Den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijsbouts AE, van Den Heijer M, van Der Meer JW, van Riel PL, Stalenhoef AF, Barrera P. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66(11):1503-7, 2007.

158-da Silva BS, Bonfá E, de Moraes JC, Saad CG, Ribeiro AC, Gonçalves CR, de Carvalho JF. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals* 38(5):567-9, 2010.

159-Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121:289-300, 1994.

160-Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153:477-484, 1993.

161-Weir, M.R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve. Clin. J. Med* 69(1):53-58, 2002.

162-Olivia F, Marshall T. Is Cardiovascular Risk being Effectively Monitored and Managed in Patients with Inflammatory Polyarthritis? *Reinvention: a Journal of Undergraduate Research* 3(2), 2010.

163-Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 85(2):251-5, 2000.



## 8. EKLER

### Ek 1: Bath Ankilozan spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)

BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)	Puan
<i>Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için aşağıdaki çizgiler üzerine işaret koyunuz. 0-10 arasında puanlayarak ifade ediniz</i>	
1. Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor muydunuz? 0 _____ 10 Kolay _____ imkansız	
2. Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden öne doğru eğilebiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
3. Yüksek bir rafa bir başkasından yardım almadan ya da yardımcı araç kullanmadan uzanabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
4. İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
5. Yerde sırtüstü yatarken yardım almadan kalkabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
6. Rahatsız olmadan ayakta 10 dk desteksiz durabiliyor muydunuz? 0 _____ 2 saat	
7. Her basamağa bir adım atarak, merdiven tirabzanı ya da baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
8. Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
9. Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri ya da spor yapabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	
10. Evde ya da işyerinde, bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor muydunuz? 0 _____ 10	

**Ek 2: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)**

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	Puan
<i>Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir isaret koyunuz.</i>	
1.Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10 Yok çok şiddetli	
2.Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10	
3. Boyun,sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10	
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10	
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0 _____ 10	
6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0 _____ 2 saat	
<i>1-4 toplamı</i> <i>(6. sorunun cevabı 5 ile çarpılacak) 5ve 6'nın ort.</i> <i>Total(50) = (1-4 toplamı)+( 5 ve 6'nın ort)</i> <b>BASDAI skoru= total / 5</b>	

**Ek 3: Ankilozan spondilit Yaşam Kalite İndeksi****ASQL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu)**

<i>Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan tek seçeneği işaretleyiniz.</i>	<b>Evet</b>	<b>Hayır</b>
Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor		
Bazen içimden ağlamak geliyor		
Giyinmede zorluk çekiyorum		
Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum		
Hastalığımdan dolayı uyumak imkansız		
Ailem ve arkadaşarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor		
Her zaman yorgunum		
Bir işi yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum		
Dayanılmaz ağrım var		
Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor		
Evdeki işleri yapmam imkansız		
Kolayca yoruluyorum		
Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum		
Her zaman ağrım var		
Hastalığımdan dolayı çok şey kaçırdığımı hissediyorum		
Saçımı yıkamakta zorlanıyorum		
Hastalığım moralimi bozuyor		
Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum		
<b>Toplam</b>		