

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

TÜRKBİO VERİTABANINDA KAYITLI BİYOLOJİK İLAÇ
TEDAVİSİ KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. HACER ÇABUK GÜLLÜOĞLU

İZMİR 2013

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

TÜRKBİO VERİTABANINDA KAYITLI BİYOLOJİK İLAÇ
TEDAVİSİ KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. HACER ÇABUK GÜLLÜOĞLU

Tez Danışmanı
PROF.DR. NURULLAH AKKOÇ

İZMİR 2013

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR.....	vii
Özet	1
Abstract.....	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Epidemiyoloji.....	4
2.2.Klinik Özellikler.....	5
2.2.1. AS Tanı kriteri:.....	6
2.3.Patogenez	6
2.3.1. Entezis:.....	7
2.3.2. Tnf:	8
2.3.3. Genetik:.....	8
2.3.4. Kemik erozyonu:	9
2.3.4.1. AS de Kemik Yıkımına Neden Olan Faktörler:	9
2.4. Laboratuvar Bulguları.....	9
2.5. Takip ve Değerlendirme Ölçekleri:	10
2.6. Tedavi	10
2.6.1.Non-steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar	10
2.6.2.Oral glukokortikoidler	11
2.6.3.Pamidronat ve Talidomit.....	11
2.6.4.Sülfasalazin	11
2.6.5. Methotreksat.....	12
2.6.6.Trisiklik antidepresanlar	12
2.6.7.Tümör nekrozis faktör alfa blokerleri.....	12
3.GEREÇ ve YÖNTEM	13
3.1.İstatistiksel analiz	13
4.BULGULAR.....	14
4.1.Eşlik eden tedaviler:	14

4.2.Etkinlik değ�erlendirmesi:.....	15
4.3.İlaçta kalım ve güvenlik verilerinin değ�erlendirmesi:	16
5.TARTIŞMA	19
6. KAYNAKLAR	22

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1:	AS için Tanımlanmış Kriter Setleri	6
Tablo 2:	Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri	6
Tablo 3:	Türkbio veritabanında kayıtlı olan AS hastalarının bazı Demografik ve Klinik özellikleri	14
Tablo 4:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite, Fonksiyon ve Metroloji indekslerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 5:	Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ ve analjezik Kullanım yüzdeleri.....	16
Tablo 6:	Birden fazla ilaç kullanımı olan olguların dökümü	17
Tablo 7:	İlaç kesilmesine neden olan olayların özetlenmesi	17

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil 1:	AS de entezis gelişimi	7
Şekil 2:	Kullanılan anti-TNF tedavisine göre tedavi öncesi ve sonrası BASDAI ve BASFI değişimleri	16

KISALTMALAR

AS:	Ankilozan spondilit
RA:	Romatoid artrit
RABBIT:	German biologics register
BSRBR:	British society for Rheumatology Biologics Registry
BIOBADASER:	Registro Espanol de Acontecimientos Adeversos de Terapias
DANBIO:	Danish biologics Registry
aSpA:	Aksiyel spondiloartrit
ASAS:	Assesment of Spondyloarthritis International Society
BASDAI:	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks
BASFI:	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI:	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks
CRP:	C-reaktif protein
EA:	Enteropatik artrit
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
ESSG:	European Spondyloarthropathy Study Group
HLA:	Human Leukocyte Antigen–İnsan Lökosit Antijeni
İBA:	İnflamatuvar bel ağrısı
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
mNY:	Modifiye New York Kriterleri
NSAİİ:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PsA:	Psöriatik Artrit
REA:	Reaktif Artrit
SİE:	Sakroiliyak eklem
SpA:	Spondiloartrit
TNF:	Tümör nekrozis faktör-alfa
IL-6:	İnterlökin-6
IL-23R:	İnterlökin 23 Reseptör
IL-1R2:	İnterlökin 1 reseptör 2

ANTXR2:	Antrax toksin reseptör 2 veya capillary
CMG2:	Capillary morphogenesis gene 2 protein
ERAP:	Endoplazmik retikulum aminopeptidaz
COX:	Siklooksijenaz
MHC:	Major histocompatibility complex
uSPA:	Undifferansiye Spondiloartirt
MGUS:	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
KLL:	Kronik lenfositler lösemi
DMARD:	Disease-modifying antirheumatic drug
KS:	Kortikosteroid
INF:	İnfliksımab
ETA:	Etanercept
ADA:	Adalimumab
GOL:	Golimumab
ANA:	Anakinra
TOSİ:	Tosilizumab

TEŞEKKÜR

Hayatımın en anlamlı yıllarını yaşadığım, hekimliğin gerçekten bir sanat olduğunu öğrendiğim ve insanlığın birçok meziyetten daha kıymetli bir unsur olduğunu fark ettiğim DEÜTF iç hastalıkları asistanlık dönemimi her zaman tebessümle anımsayacağım. Bu yıllarımı benimle paylaşan, hayatıma değer katan ve beni ben yapan tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve tanıdığım herkese çok teşekkür ederim...

Bu güzel ailede bulunmaktan gurur duyuyorum. Dahiliyeci olmaktan ve eğitimimi tamamlamaktan duyduğum onur bu sayfaya yetmeyecektir. Başta sayın anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Fatoş Önen'e ve sayın hocam Prof. Dr. İlkey Şimşek'e çok teşekkür ediyorum..

Beni sabırla karşılayan ve fikirleri ile hayranlık uyandıran sayın hocam Prof. Dr.Nurullah Akkoç'a, çalışkanlığı ve samimiyeti ile her dar zamanımda yanımda olan abim Doç. Dr. İsmail Sarı'ya, duruşu ve insaniyeti ile örnek aldığım Prof.Dr. Servet Akar'a ve sıcak kanlılığı ve desteği ile tanımaktan büyük mutluluk duyduğum Doç.Dr. Merih Birlik'e her şey için çok teşekkür ediyorum..

Severek ve her anını dolu dolu yaşadığım bir ekip olmanın ne demek olduğunu öğrendiğim dahiliye servislerindeki ve polikliniklerindeki tüm hocalarıma, meslektaşlarıma, hemşirelerimize personellerimize ve sekreterlerimize varoldukları için ve yardımlarından ötürü çok teşekkür ediyorum..

Asistanlığımın belki de en anlamlı dönemini yaşadığım Romatoloji polikliniğine, hastalarına, ablam Dilek Solmaz'a , desteğini esirgemeyen kadim dostum Pınar Çetin'e, hemşirelerimiz Şükran Ç. Budak'a ve Nagehan C. Belen'e, sekreterlerimiz Filiz Uçurum ve Nazan Yıldız'a, abim Ramazan Tavşan'a ve ablam Birgül Yıldız'a çok teşekkür ederim...

Yaşadığım hayata anlam katan, tebessüm kaynağım, yaşama sevincim canım annem, babam, kardeşlerim hiçbir zaman desteğinizi geri çekmediniz bana güç verdiniz ve her an yanımda oldunuz çok teşekkür ederim. Benim kıymetlilerim, oğlum ve kızım ve hayatımda iyi ki varsın dediğim eşime yanımda oldukları için çok teşekkür ediyorum.....

TÜRKBİO VERİTABANINDA KAYITLI BİYOLOJİK İLAÇ TEDAVİSİ **KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Özet

Giriş ve Amaç: Türkbio kayıt kütüğü Danimarka’ da kullanılmakta olan Danbio biyolojik veritabanının Türkçe sürümüdür. Bu kayıt kütüğünün amacı biyolojik tedavi kullanan inflamatuvar romatizma hastalarının uniform bir şekilde takip edilmesidir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde ankilozan spondilit (AS) tanısıyla biyolojik tedavi alan hastaların çeşitli demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: TÜRKBİO kayıt kütüğünde Ekim 2011’ den Eylül 2012’ye dek AS koduyla kayıt edilmiş ve biyolojik tedavi kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ilişkin sisteme işlenmiş verilerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan biyolojik ilacın adı, biyolojik ilaç başlama tarihi, biyolojik ilaç kullanım sıklığı ve dozu, NSAİİ ve analjezik kullanımı, BASFİ, BASDAİ, BASMI, sigara kullanımı, ilaç kesilmesine ilişkin tarih ve kesilme sebebi gibi veriler toplandı ve uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Çalışma grubumuzda toplam 220 AS hastası mevcuttu. Bu hastaların ortalama yaşları 39 (14—73) yıl, erkek, kadın dağılımları % 73/27 olup daha çok erkek ağırlıklıydı. Hastalık süresinin ortalama 15 yıl olup bu süre en az 1, en fazla 55 yıl olacak şekilde dağılım göstermekteydi. Türkbio veritabanında bulunan 220 AS hastasına sistem üzerinde toplam 1579 görüşme uygulanmış olup istatistiki değerlendirmede hasta başına ortalama 6 (1—39) adet görüşme yer almaktadır. Biyolojik başlangıç günü 0. Gün olarak alındığında hastaların ortalama izlem süreleri 489 (-20—3160) gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ilaçların dağılımı sıklık sırasına göre infliksimab (%40,5), etanersept (%33,6), adalimumab (%25) ve anakinra (%0,9) olarak sıralanmaktaydı. Tedavi öncesi-sonrası istatistiki karşılaştırma yapıldığında BASDAİ ve BASFİ skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi ($P < 0,05$). İlaç kesilmesine yol açan en sık neden etkisizlik ve takipsizlik kaynaklıydı.

Sonuç: Eldeki verilere göre AS’ de biyolojik tedavi uygulamasının, hastalık aktivitesini ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve makul bir güvenlik profiline sahip olduğu yönündedir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, kayıt kütüğü, infliksimab, etanersept, adalimumab, etkinlik, güvenilirlik

THE ANALYSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS RECEIVING BIOLOGICAL THERAPIES: DATA FROM TURKBIO REGISTRY

Abstract

Aim: Turkbio registry is a Turkish version of Danish Danbio rheumatologic database. The primary aim of this database is to collect data from rheumatic patients receiving biological agents. In this study we aimed to collect data from ankylosing spondylitis (AS) patients receiving biological medications who were registered in Turkbio database.

Methods: All AS patients receiving biological therapies registered in Turkbio database between October 2011 and September 2012 were included in the study. Demographical and clinical data including age, sex, and disease duration, medications including biological drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics were collected. We also included baseline and follow-up data for disease activity (BASDAI) and function (BASFI). If present reasons for discontinuation of biological medications were noted.

Results: There were 220 AS patients. The median ages of the patients were 39 (14—73) years. Male, female sex distribution was 73/27%. Median disease duration was 15 (1—55) years. There were total 1579 visits for 220 patients. The median visit per patient was 6 (1—39). The median biologic usage was 489 (-20—3160) days. The distributions of biological therapies were as follows: infliximab (40.5%), etanercept (33.6%), adalimumab (25%) and anakinra (0.9%). The BASFI and BASDAI values were significantly reduced after biological treatment ($P < 0.05$). Inefficacy and lost-to-follow up were the most frequent reasons for discontinuing the biotherapy.

Conclusion: Results from Turkbio registry suggest that biological therapies are effective in controlling disease activity and maintaining the function. It also seems that these therapies have reasonable safety profile.

Keywords: Ankylosing spondylitis, registries, treatment outcome, adverse drug reaction, infliximab, etanercept, adalimumab

TÜRKBİO VERİTABANINDA KAYITLI BİYOLOJİK İLAÇ TEDAVİSİ

KULLANAN ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Biyolojik tedavilerin kullanıma girmesi başta romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde devrim niteliği taşımaktadır. Bu ilaçların inflamasyonda görevli çeşitli sitokinleri baskılaması (TNF- α , İL-6 vb.) hastalık semptom ve bulgularında iyileşmeye yol açmaktadır. Öte yandan bu sitokinlerin konak savunmasında görev alması başta enfeksiyon ve olası lenfoproliferatif hastalık gelişimi gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir [1, 2]. Güvenlik kaygılarının yanısıra biyolojik ajanlar şu an için oldukça maliyetli tedavilerdir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı ülkemizde de olduğu üzere belli koşullara tabiidir. Öte yandan bazı ülkeler bu ilaçların kullanımını kayıt altına almakta ve kayıt kütüğüne işlenmemesi halinde tedaviyi karşılamamaktadır. Bu nedenle bazı ülkelerde özellikle bu ilaçların kullanımına yönelik çeşitli kayıt kütükleri geliştirilmiştir. Buna örnek olarak Almanların RABBIT (German Biologics Register), İngilizlerin BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register), İspanyolların BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) ve Danimarkalıların DANBIO (Danish Biologics Register) kayıt kütükleri verilebilir [3-6]. Biyolojik ilaç veritabanlarının kullanıma girmesi ve burada toplanan hastaların analizi ile bu ilaçlara ilişkin başta etkinlik ve güvenilirlik olmak üzere yan etki, ilaçta sağkalım, maliyet gibi konularda çok kıymetli verilere ulaşılmıştır. Ülkemizde şu an için bu ilaçları kayıt altına alma zorunluluğu mevcut değildir. Bu nedenle çeşitli merkezler –isteğe bağlı olarak- farklı kayıt kütüklerine veri girişi yapmaktadır. Uniform bir veri girişinin olmaması ülkemizdeki hastalarda etkinlik, güvenlik gibi verilerin toplanamamasına neden olmuştur.

Hastalarımızı düzenli ve güncel bir kayıt kütüğüne işlemek amacıyla 2011 yılının Ekim ayında Danimarkalıların DANBIO veritabanının tamamen Türkçeleştirilmiş sürümü olan TÜRKBİO kayıt kütüğü bölümümüzde (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı) kullanılmaya başlanmıştır. Bu kayıt sistemine biyolojik ilaç tedavisi alan tüm hastalar kayıt edilmekte olup bu hastaların takibi TÜRKBİO üzerinden yapılmaktadır. Bu çalışmanın birincil amacı TÜRKBİO kayıt kütüğüne işlenmiş olan ve biyolojik tedavi alan AS hastalarına ilişkin etkinlik ve güvenlik verilerini toplamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Spondiloartropati aksiyel iskeletin inflamatuvar romatizmal hastalığıdır. Klinikte, yapısal ve fonksiyonel kayıplara neden olabilen ve yaşam kalitesini azaltan inflamatuvar bel ağrısı semptomu karakteristiktir. Bu grubun klinik özellikleri; inflamatuvar bel ağrısı, asimetrik periferik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde), entezit, spesifik organ (anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi) tutulumudur. En önemli genetik yardımcı faktör MHC class I molekülü olan HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen-İnsan Lökosit Antijeni) dir.. Spondiloartropatiler 5 subgruba ayrılabilir. Bunlar ankilozan spondilit, reaktif artrit, enteropatik artrit, psöriatik artrit ve belirlenemeyen spondiloartritlerdir. Ankilozan spondilit, spondiloartropatilerin en önemli grubunu oluşturur.

2.1.Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genç nüfusun hastalığı olup genellikle 26 yaş civarında görülür. Erkek nüfus kadınlara göre daha fazla etkilenir. E:K oranı 2:1 dir [7]. Hastaların %80'i ilk semptomu 30 yaşın altında verirken %5'ten az bir grup 45 yaşından sonra ilk semptomu verir [7]. Avrupa datasına göre AS prevalansı %0.1 ile %1.4 arasındadır. Bu hastalığın insidansı ve prevalansı HLA-B27 pozitifliği ile doğru orantı gösterir [8]. Orta Avrupa verilerine göre AS prevalansı %0.3-0.5 arasında iken tüm SpA lar %1-2 oranında olup romatoid artrit ile benzerdir [9]. AS tüm dünyada gözlenebilirse de sıklığı zencilerde ve Japonlarda (100000' de 9.5) düşük, Anglo-sakson orijinli topluluklarda ve Eskimolar (%2.5) gibi bazı etnik gruplarda ise yüksektir [10]. AS prevalansı ile HLAB27 antijeni arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. HLA-B27 sıklığı Kuzey Avrupa'lı toplumlarda AS'li hastalarda %90 olmasına karşın Türk toplumunda %70 civarındadır [11].

Ankilozan spondilitin ülkemizdeki prevelansı İzmir'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AS %0.49 düzeyinde olduğu; aynı toplumdaki romatoid artrit prevalansına eşit bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada AS'nin de dahil edildiği genel SpA prevalansı %1.05 düzeyinde bulunmuştur [12].Coğrafi ve bölgesel farklılıklar görülmekle birlikte HLA-B27 pozitif kişilerin %1-2'sinde AS gelişmektedir [13].

Fonksiyonel kısıtlılık; 20 yıldan daha fazla hastalık öyküsü olan, fiziksel güç gerektiren işlerde çalışanlarda, komorbid hastalığı olanlarda, sigara kullananlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda ve aile öyküsü olanlarda daha sık görülür. Semptomların daha erken yaşta başlaması fiziksel kısıtlılıkta artışla ilişkilidir. Erkeklerde yapısal değişiklikler örneğin; bambu kamışı görünümü kadınlardan daha sık görülür.

2.2.Klinik Özellikler

Spondiloartritlerde görülen temel klinik özellik subtiplerine bakılmaksızın sakroiliit sonucu meydana gelen inflamatuvar bel ağrısıdır. (Tablo 1) Ayrıca başka lokalizasyonlarda da inflamasyon görülebilir. Örneğin; aksiyel iskelette inflamasyon, periferik artrit, entezit [14] ve ön üveit [15] görülebilir. Diğer organ mesela kalp tutulumu nadirdir [16]. Ankilozan spondilitin karakteristik semptomu; spinal inflamasyon neticesinde oluşan bel katılığı ve mobilite kısıtlılığıdır [17]. Spinal inflamasyon kendini spondilit, spondilodiskit veya spondiloartrit olarak gösterebilir. Yapısal değişikliklerin nedeni osteodestruksiyondan ziyade osteoproliferasiyona bağlıdır. Bu hastalıkta uzun yıllar sonunda görülen sindesmotik ve ankiloz konvansiyonel radyografi yöntemleri ile saptanan en karakteristik özelliklerdir [18].

Periferik artrit olarak daha ziyade alt extremitelerde meydana gelen monoartrit veya oligoartrit görülür[19]. Hastaların %20 sinde kalça ve omuz eklemi tutulumu görülür. Kalça tutulumu kötü prognoz işaretidir [20]. Akut anterior üveit (akut irit yada iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir [21]. Spondiloartritlerde göz tutulumu genellikle tek taraflı ve üvea ile sınırlıdır. Ancak bir gözden diğerine geçebilir [15]. Reaktif spondiloartritlerde göz tutulumu konjonktivit olarak da görülebilir.

Ankilozan spondilitli hastaların endoskopik incelemelerinde yaklaşık %60 hastada intestinal inflamasyon saptanmıştır. Bazı hastalarda semptomatik hale gelebilir [22]. Akciğer parankim tutulumu nadir olup hastaların %1' inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler gözlenir (apikal fibrozis), kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine Aspergillus yerleşip mantar infeksiyonlarına yol açabilir [23]. Ankilozan spondilitte Ig A nefropatisi, nonsteroid antiinflamatuvarlara bağlı böbrek yetmezliği, %1-3 sekonder amiloidoz görülebilir [23]. Vertebra kırıkları, atlantoaksiyal subluksasyon ve kauda equina sendromuna bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir [23]. Spinal mobilitenin kaybolması sonucu anterior, posterior (Schober testi) ve lateral lomber fleksiyonlarda ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ortaya çıkar. Hastalığın derecesine ve aktivitesine bağlı olarak kısıtlanmalar, hafif tutukluktan ankiloza kadar değişebilir.

2.2.1. AS Tanı kriteri:

Tablo 1. AS için Tanımlanmış Kriter Setleri

Modifiye New York AS sınıflama kriterleri (1984) (21)	
Klinik Kriterler	
1.	Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2.	Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3.	Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik kriterler	
1.	Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2.	Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri	
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter	

Tablo 2. Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri (18).

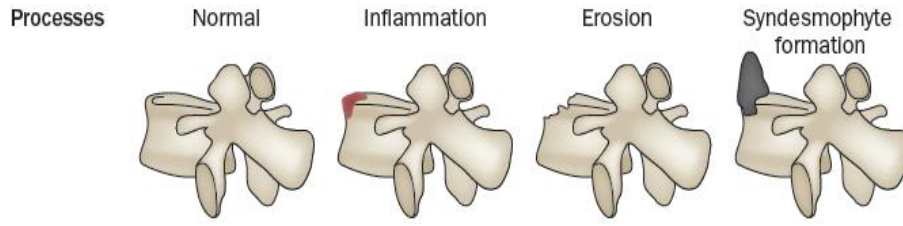
≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı <45 yaş hastalarda	
Görüntüleme	HLA B27
sakroiliit*	
+	+
≥ 1 SpA bulgusu	≥ 2 diğer SpA bulgusu**
** SpA bulguları	*Görüntüleme sakroiliit
- İnflamatuvar bel ağrısı	- MRI'da SpA ilişkili sakroiliiti
- Artrit	şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroiliit
-Entezit (topuk)	- Modifiye New York kriterlerine
-Üveit	göre kesin radyografik sakroiliit
-Daktilit	
-Psöriazis	
-Crohn hastalığı/Ülseratif kolit	
-NSAID'a iyi yanıt	
-Ailede SpA öyküsü	
-HLA B27	
-Artmış CRP	

2.3. Patogenez

AS, spondiloartropatilerin prototipik formu olup klinikte inflamatuvar bel ağrısı mevcuttur. Radyolojik görünüm erken safhada vertebra köşelerinde oluşan erozyon olup ileri safhalarda kemiksi formasyonun ilerlemesi ile meydana gelen sindesmotitlerdir.(şekil 1) Bu

kemiksi formasyonun ve sindesmofitlerin artması sonucunda omurga tek parça halini alır buna ise bambu kamışı adı verilir. Ağrı ve ankiloz hastalar için büyük sıkıntı oluşturur. Çoğu hastada ağrı NSAID ile azalırken, NSAID rezistansı olanlarda Anti-TNF tedavisi fayda sağlar [24-26]. Ne yazık ki hastada klinik olarak rahatlama sağlamasına rağmen NSAID rezistansı olan hastalarda kemik erozyonu ve sindesmofit gelişimi engellenemez [27-29]. Daha efektif tedavi verebilmek için hastalığın patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir.

Şekil 1. AS de entezis gelişimi



2.3.1. Entezis:

İlk kez 1972 yılında John Ball, AS'in histolojik tanımını ve Romatoid Artritten farklı bir hastalık olduğunu söylemiştir [30]. AS'de destrüksiyonun entezis (ligament, tendon ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma bölgeleri) bölgelerinde başladığını belirtmiştir. Özellikle öne çıkan tutulum annulus fibrozis disci intervertebralistir. Kemik kaybını takiben gelişen yeni kemik formasyonu sindesmofit olarak tanımlanmış ve zaman zaman vertebralar arasında köprüleşme meydana gelerek tek parça görünümü de oluşabileceği belirtilmiştir. Ball, lezyonlarda bulunan hücre tipleri ile ilgili herhangi bir bilgi belirtmemiştir.

Yakın zamanda zygapophyseal, kalça ve sakroiliak eklemlerden histoloji örneği almak mümkün olabilmiştir. AS tanısı olan hastalarda araştırmacılar T hücre, B hücre, kemik iliği ilişkili makrofaj, osteoklast ve neoanjiogenezis hücrelerinin infiltre ettiğini keşfetmişlerdir[31-33]. Bununla birlikte entezisteki birkaç süreç belirtilmiştir; inflamasyon, kemik destrüksiyonu ve yeni kemik oluşumu (şekil 1) Entezis sadece aksiyal iskelette sınırlı değildir. Entezis periferik iskeletin ligament ve tendonların kemiğe bağlandığı bölgelerde de meydana gelebilir. Aşil tendonu entezisin periferde karakteristik lokalizasyon bölgesidir.

AS de sinovit RA 'e göre daha az görülür. Ancak AS'de sinovit gelişmiş ise patolojik özelliği RA'daki ile benzerdir. AS sinovyasındaki farklılık CD163+ makrofaj sayısının yüksek olmasıdır. CD163, M2 regülör makrofajlar için marker özelliği gösterir. Buna karşın RA sinovyası ise M1 proinflamatuvar makrofajlardan zengindir [34-36].

2.3.2. Tnf:

Sitokinlerle ilgili en fazla inandırıcı bilgi AS in aracılık ettiği klinik çalışmalardan elde edilebilir. Muhtemelen modern romatolojinin en önemli keşfi; anti-TNF tedavi ile inflamatuvar artritlerde dramatik yanıt elde edilmesi olmuştur. Bu öncelikle RA de sonrasında ise AS 'de elde edilmiştir [25, 37]. Hiç şüphesiz AS'de ağrı, yorgunluk, eklem şişliği ve sabah katılığı'nın giderilmesinde TNF önemli bir sitokindir. Öte yandan AS'de TNF nin rolü ie ilgili cevaplanmamış birçok soru vardır. Örneğin AS'de TNF indüksiyonuna neden olan stimulus bilinmemektedir. İkinci olarak TNF birçok hücre tipini hedef alır [37], ancak AS'de özel hücre tiplerinin nasıl uyarıldığı cevaplandırılmamıştır. Son olarak, AS tanılı hatırı sayılır birçok hastada anti-TNF tedavisi ile klinik remisyon sağlanamaz [25]. Bundan sonra ise rol alan diğer sitokinlerin düşünölmeye ihtiyacı vardır. Sorunu çözmede muhtemelen en iyi yaklaşım hedefe yönelik biyolojik ajanlarla ilgili klinik çalışmaların yapılması olacaktır.

2.3.3. Genetik:

AS kalıtsal bir hastalıktır. Gelişiminde %90 neden genetik faktörlere bağılıdır [38, 39]. Bugüne kadar genetik alanda yapılan çalışmalarda 7 loküs tespit edilmiştir. Bunlar: HLA-B27, ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), IL-23R (interlökin 23 reseptör), IL-1R2 (interlökin 1 reseptör tip 2) ve ANTXR2 (antrax toksin reseptör 2 veya capillary morphogenesis gene 2 protein – CMG2). Geri kalan 2 loküsün gen sekansı kodlanmamıştır. Populasyon-atfedilebilir risk ilişkisi sırayla HLA-B27, ERAP1, IL-23R de yaklaşık olarak % 90, %26, ve %1 dir [40]. ANTRX2 fonksiyonu net değildir. ERAP1 iki biyolojik altiviteye sahiptir; ilki: HLA-B27 sürecinde etkilidir; ikincisi: hücre yüzeyinde TNF, IL1 ve IL6 için reseptör salınmasında rol alır. Teoriye göre hatalı ERAP1 sitokin aktivitesindeki artışa öncülük eder. AS nin 3. Gen ürünü olan IL-23R, T helper tip 17 (Th 17) hücrelerinde eksprese olur. IL-17, Th 17 hücresi tarafından salınır. Bu sitokinin proinflamatuvar özelliği yüksek olup spondiloartritlerin de eşlik ettiği iflamatuvar artritlerde önemli bir mediatör olduğu düşünölmektedir [41]. AS patogeneğinde IL17 büyük rol oynar ve anti-IL17 antikorları bu hastalığı belki de efektif tedavi edebilir [42]. HLA-B27 MHC molekülünün Class I bölgesinde ve HLA-B loküsünde yer alır. Dünyada birçok populasyonda AS tanılı hastalarda görölme yüzdesi %90'dan fazladır. Genel populasyonda ise sıklık %10'un altındadır [8]. HLA-B27 nin birçok alt tipi vardır. Yaygın olarak B*2705, B*2704, B*2702, B*2707 tipleri AS ile ilişkilidir.

2.3.4. Kemik erozyonu:

Tekrarlanmış birçok çalışmada anti-TNF tedavisinin semptomları, periferik inflamatuvar şişliği ve akut faz reaktanlarını azaltması nedeniyle AS 'nin sekellerinde tam kontrolün sağlanabileceği ümidini doğurmuştur. AS hastalarının sakroiliak eklemlerinde TNF nin yüksek düzeyde bulunması ise bunu desteklemiştir [43]. Ek olarak anti-TNF 'ler RA'da sinovya-kemik bileşkesinde oluşan kemik erozyonunu durdurabilir [44]. Bu bulgularla RA'da kemik erozyonu ve inflamasyon birlikteliği desteklenmiştir. Bununla birlikte klinik ve hayvan çalışmalarında AS hastalarının MR'ında TNF blokajının, inflamasyon ve kemik iliği ödemi azalttığı gösterilmiş, fakat kontrollerde entezal kemik erozyonu ve sindesmofit formasyonu gelişiminde aynı azalma görülmez. Bu negatif bulgulardan dolayı, AS de entezal kemik erozyonu ve sindesmofit formasyonu oluşumu, inflamasyon ve RA spesifik kemik destrüktif faktörleriyle tam olarak açıklanamaz.

2.3.4.1. AS de Kemik Yıkımına Neden Olan Faktörler:

AS de kemik erozyonu ve sindesmofit formasyonunun patogenezi anlamak için araştırmacılar entezis patolojisine odaklanmışlardır. AS'lerin çoğunda vertebral entezis mevcuttur. Uzun süreli AS tanısı olan hastaların cerrahi materyallerinin değerlendirilmesinde kemik yüzeyinde ve intervertebral disklerde kollajenolitik proteinaz katepsin K yi yüksek miktarda içeren mononükleer ve multinükleer hücreler saptanmıştır. Bu hücreler kemik yıkımında görevli osteoklastlardır. Bir diğer kemik yıkımına neden olan faktörde kollajeni yıkan matrix metalloproteinaz 1 dir. AS de muhtemel destrüktif faktörler Katepsin K ve MMP1 dir [45]. RA sinovitiye zıt olarak AS deki etkilenmiş vertebralarda saptanan hücrelerde nükleer reseptör faktör κ B ligand (RANKL) veya MMP3 saptanmıştır [46]. AS de gelişen kemik destrüksiyonu RA dakinden farklıdır. Bu bulgularla anti-TNF tedavisinin AS de kemik erozyonunu RA ya göre daha az durdurması şaşırtıcı değildir.

2.4. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ancak %50-70 inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)' de yükselme görülür ve hastalık aktivitesinin belirlenmesindeki yerleri sınırlıdır. Hafif normokromik, normositik anemi bulunabilir. Artmış alkalen fosfataz düzeyi ciddi hastalıkta tesbit edilebilirken, serum İgA düzeylerinde yükselme genel bir bulgudur. Göğüs hareketlerinin kısıtlandığı hastalarda vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır [7, 47, 48]

2.5. Takip ve Değerlendirme Ölçekleri:

Ankilozan spondilit, uzun dönemde önemli sakatlık ve fonksiyon kaybına yol açan süregen romatizmal hastalıklardan biri olduğu için hastalık sürecinin etkilerini saptamak, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları nesnel ve standart bir biçimde yapmak düşüncesiyle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur [49, 50].

Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde en etkili yöntem görsel analog ölçek (VAS) iken; spinal mobilitenin değerlendirilmesinde oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, modifiye Schober testi, el-yer mesafesi ve göğüs ekspansiyonunun ölçümü efektif bulunmuştur.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) [51] ile işlevsel değerlendirme için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) [52] ve Dougados Fonksiyonel indeksi (DFİ) [53] geliştirilmiştir. Değerlendirme yöntemleri hasta izleminde önemli yer edinmiştir. Hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFİ ve AS yaşam kalitesi anketlerinin en güçlü ölçüm yöntemleri olduğu ortaya konmuştur [54].

2.6. Tedavi

Ankilozan spondilit tedavisinde amaç ağrı ve katılık gibi semptomları iyileştirmek, deformiteye yol açan yapısal hasarı engellemektir. Bu tanıyı alan kişiler hastalığın natürü ve tedavisi hakkında bilgilendirilmelidir. İlerde gelişebilecek deformiteler hakkında hastayı bilgilendirmek tedaviye uyumu arttırabilir. AS hastasında fiziksel tedavinin hedefleri, mobilitayı, gücü artırmak ve omurgada gelişebilecek şekil bozukluklarını önlemektir. Fizik tedavi farmakolojik tedavinin tamamlayıcısı olarak düşünülmelidir. Bu amaçla yapılan grup egzersizi, bireysel ev egzersizinden daha yararlıdır [55]. Ancak fizik tedavi uygulamasından önce ağrı ve inflamasyonun kontrolünün gerektiği de unutulmamalıdır.

2.6.1. Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar

Yaygın olarak reçete edilen nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların, aksiyel ve periferik yakınmalarda (artrit ve entezit dahil) birinci basamak tedavi olarak etkinliği kanıtlanmıştır. SpA klasifikasyon kriterlerinde NSAİİ < 48 saatteki yanıt hızlı etki olarak değerlendirilmiştir. AS hastalarında en yaygın kullanılan NSAİİ indometasin olmakla birlikte diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik

profiline sahiptir (aslında en iyi NSAİİ in hangisi olduğu sorusunun yanıtı hastadan hastaya değişebilir). Selektif COX-2 inhibitörü Selekoksib' in spinal ağrı ve global değerlendirme açısından plaseboya üstünlüğü gösterilmekle birlikte deksketoprofen ile etkinliği benzer bulunmuş [56]. Çalışmaya devam eden hastaların post hoc analizinde Selekoksib sürekli kullanan hastalar ile sadece gerektiğinde kullanan hastalar karşılaştırıldığında sürekli kullanan grupta radyolojik progresyonda küçük bir azalma saptanmış [57].

Bir hastanın nonsteroid yanıtının suboptimal olduğuna karar vermeden önce hasta en az 2 farklı nonsteroidi birkaç hafta süreyle kullanmış olmalıdır. Orta-şiddetli seyreden hastalarda yetersiz etki ve yüksek doz kullanımıyla artan yan etki riskinden dolayı ek olarak diğer ilaçların kullanımı gerekebilir.

2.6.2.Oral glukokortikoidler

AS tedavisinde etkileri sınırlıdır. Hem aksiyal hemde periferik eklem ağrı ve şişliğinde kısa süreli kullanımı ile olumlu yanıt alınabilse de uzun süreli kullanımı osteoporoz ve vertebral kırıklara yol açarak morbiditeyi artırabilir. 3 gün süreyle uygulanan IV metil prednizolon tedavisinin hem 375 mg/gün hemde 1000 mg/gün dozlarında 21 aya varan süre ile sabah tutukluğu, bel ağrısı ve spinal mobilitede belirgin düzelme sağladığı bildirilmiş. Ancak şu ana kadar bildirilen çalışmalar kontrolsüz ve yanıt açısından 2 doz arasında fark olup olmadığı belirtilmemiş [58, 59]. Eklem içi ve daha seyrek olarak entezis bölgelerine lokal steroid enjeksiyonları semptomlarda rahatlatma sağlayabilir ancak tendon riskine neden olabileceğinden tendon içine steroid enjeksiyonu önerilmez. Özellikle oligo-monoartritlerde lokal enjeksiyon sistemik tedaviye tercih edilebilir.

2.6.3.Pamidronat ve Talidomit

Pamidronat IV uygulanan bir bifosfonattır. Bifosfonatların kemik metabolizması, inflamasyon ve immun regülasyona etkilerinin bildirildiği birkaç çalışma mevcut [60-62]. Hem açık etiketli hemde kör çalışmalarda aylık IV pamidronat infüzyonunun hastalık aktivitesini azalttığı ve fonksiyonel global değerlendirme ile spinal mobilitede düzelme sağladığı saptanmış [63].

Antiinflamatuvar, immunomodulatuar ve TNF alfa seviyesinin azaltıcı etkiye sahip olan Talidomit ' in [64] AS tedavisinde faydalı olduğunu bildiren çalışmalar [65-67] olsa da ciddi yan etkileri vardır.

2.6.4.Sülfasalazin

Sülfasalazin, AS tedavisinde en çok denenen temel etkili ilaçtır. Günde 2-3 gr sülfasalazin ile yapılan en az 11 tane çift kör kontrollü çalışma yayınlanmıştır [68].

Günde 2 gr. sülfasalazin kullanılan ve 36 hafta süren çift kör, randomize kontrollü çalışmaların bir analizinde sülfasalazin, aksiyal ağrı ve katılık üzerinde etkisiz, periferik eklem yakınmalarında yararlı bulunmuştur [69]. Bir diğer çift kontrollü çalışma ve 11 kontrollü çalışmanın metaanalizi de benzer şekilde sülfasalazinin aksiyal semptomlar üzerinde yararı olmadığını; periferik eklem yakınmalarının giderilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir [68].

2.6.5. Methotreksat

Son 10-15 yılda methotreksat , AS' de gittikçe artan bir şekilde DMARD olarak kullanılmaya başlamıştır. Ankilozan spondilitte günde 7.5-15 mg methotreksat' ın etkinliğini araştıran çoğu özet tarzında bildirilmiş, 6-12 ay süren birçok açık çalışma vardır [55]. Bu çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir. Yakın zamanda yapılan 24 hafta süreli kontrollü bir çalışmada 7.5 mg/hafta methotreksat (n=17) ile plaseboya (n=18) karşı anlamlı kompozit yanıt (% 53 vs % 17; p = 0.03) alınmış [70]. Sonuçta daha fazla hasta içeren uzun dönem çalışmalara ihtiyaç var.

2.6.6. Trisiklik antidepresanlar

Ankilozan spondilitte kronik yorgunluk ve uykusuzluk gibi semptomlar sıktır. Plasebo kontrollü küçük bir randomize çalışmada 2 hafta süreli Amitriptilin kullanımı ile hem uyku, hemde hastalık aktivitesinde (BASDAI ile) plaseboya kıyasla anlamlı düzelme saptanmış [71].

2.6.7. Tümör nekrozis faktör alfa blokerleri

TNF-alfa inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Ülkemizde AS de kullanım onayı almış TNF-alfa blokerleri İnfliksımab, Etanersept ve Adalimumab'dır. Yeterli standart tedaviye rağmen aktif olan AS hastalarında biyolojik ajanların kullanılması önerilmiştir. Uluslararası uzlaşma metninde aktif AS için, New York kriterlerine göre AS tanısı almış, 4 hafta arayla BASDAİ skoru ≥ 4 olan hastalar tanımlanmıştır. Yeterli standart tedavi, periferik eklem hastalığı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı belirtilmiştir. Periferik eklem hastalığı olmayan hastalarda iki NSAİİ' in maksimal önerilen veya tolere edilebilen dozda en az 3 ay boyunca kullanımı standart yeterli tedavi olarak kabul edilmiştir. Toksisite, intolerans ve kontrendikasyon varsa 3 aylık süre kısıtlaması yoktur. Periferik artriti olan hastalarda ise; en az iki eklem içi KS enjeksiyonuna yanıtızsızlık ve tolere edilebildiği takdirde 4 ay boyunca maksimal dozda NSAİİ ve sülfasalazin (3 gr/gün) tedavisine karşın devam eden aktif hastalık biyolojik ajan başlamak için yeterli endikasyon olarak belirtilmiştir [55].

3.GEREÇ ve YÖNTEM

TÜRKBİO kayıt kütüğünde Ekim 2011' den Eylül 2012' ye dek AS koduyla kayıt edilmiş hasta verileri merkezi Danimarka' da bulunan ve TÜRKBİO' nun yazılımını gerçekleştiren Zitelab firmasından temin edildi. Bu hastalara ilişkin sisteme işlenmiş verilerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan biyolojik ilacın adı, biyolojik ilaç başlama tarihi, biyolojik ilaç kullanım sıklığı ve dozu, NSAİİ ve analjezik kullanımı, BASFİ, BASDAİ, BASMI, sigara kullanımı, ilaç kesilmesine ilişkin tarih ve kesilme sebebi gibi veriler excel dosyasına işli halde teslim alındı. Bu grup içerisinde biyolojik tedavi başlama öncesi hastalık aktivite verileri olan bireyler tanımlandı. Bazı hastalarda birden fazla görüşme mevcuttu. Bunların içerisinde ilaç değişikliği yapılanlar veya ilacı kesilen hastalar nedenleriyle birlikte kayıt edildi. Hastalara ilişkin excel verisi SPSS çalışma belgesine çevrilerek uygun istatistiksel analiz yapıldı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulundan yazılı onam alındı (Ek belge 1).

3.1.İstatistiksel analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v13.0 (SPSS inc. Chicago IL.) paket programına yüklendi. Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, ortanca, oran, güven aralıkları gibi) kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerin saptanması için “Wilcoxon Signed Rank Test” veya McNemar analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması ki-kare testiyle yapıldı. Tüm testler için çift yönlü P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma grubumuzda toplam 220 AS hastası mevcuttu. Bu hastaların ortalama yaşları 39 (14—73) yıl, erkek, kadın dağılımları % 73/27 olup daha çok erkek ağırlıklıydı. Hastalık süresinin ortalması 15 yıl olup bu süre en az 1, en fazla 55 yıl olacak şekilde dağılım göstermekteydi. Türkbio veritabanında bulunan 220 AS hastasına sistem üzerinde toplam 1579 görüşme uygulanmış olup istatistiki değerlendirmede hasta başına ortalama 6 (1—39) adet görüşme yapıldığı tespit edilmiştir. Biyolojik başlangıç günü 0. Gün olarak alındığında hastaların ortalama izlem süreleri 489 (-20—3160) gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ilaçların dağılımı sıklık sırasına göre İNF (%40,5), ETA (%33,6), ADA (%25) ve anakinra (%0,9) olarak sıralanmaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin %43,1 kadarı aktif olarak sigara kullanmaktaydı. Sigara içimi açısından hastalar detaylı sorgulandıklarında hastaların %26,2 kadarının daha önce sigara kullanmış olduğu, %30,7'nin ise hiç kullanmadığı öğrenildi. Tablo 5' de çalışma grubundaki hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo 3. Türkbio veritabanında kayıtlı olan AS hastalarının bazı demografik ve klinik özellikleri

	N=220
Yaş	39 (14—73)
Cinsiyet dağılımı (E/K,%)	161/59 (73/27)
Hastalık süresi (yıl)	15 (1—55)
Tanı süresi (yıl)	8 (0-53)
Sigara içimi, (%)	87 (43,1)
Kullanılan ilaç dağılımına göre hasta adedi, (%)	
İnfliksımab	89 (40,5)
Etanersept	74 (33,6)
Adalimumab	55 (25)
Anakinra	2 (0,9)

Sürekli veriler medyan (ortalama) ve minimum, maksimum değerleriyle belirtilmiştir.

4.1.Eşlik eden tedaviler:

Veritabanından elde edilen sonuçlara göre, biyolojik tedavi başlanan hastalarda daha önceden hastaların 51' i (%64,6) sülfasalazin, 25'i (%31,6) haftalık methotreksat tedavileri kullanmışlardı. NSAİİ ilaçlar açısından bakıldığında tedavi öncesi hastaların %63,4' ü bu ilacı

sürekli, %22,5 kadarı da ara sıra kullanmaktaydı. Öte yandan tedavi öncesi hastaların %34,6' sı düzenli, %19,2' si ihtiyaç halinde NSAİİ dışı analjezik kullanmaktaydı.

4.2.Etkinlik değerlendirilmesi:

Biyolojik ilaç başlanma öncesi (tedavi öncesi) hastalık aktivite verileri sisteme işlenmiş ve ilaca ilişkin etkinlik analizi yapmaya uygun 79 AS hastası mevcuttu. Bu hastaların kullanılan biyolojik ilaca göre dağılımları (sıktan aza) INF (%38), ETA (%36,7), ADA (%24,1) ve anakinra (%1,3) tedavileri şeklindeydi. Tedavi öncesi-sonrası istatistiki karşılaştırma yapıldığında BASDAİ ve BASFİ skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi ($P<0,05$, Tablo 6).

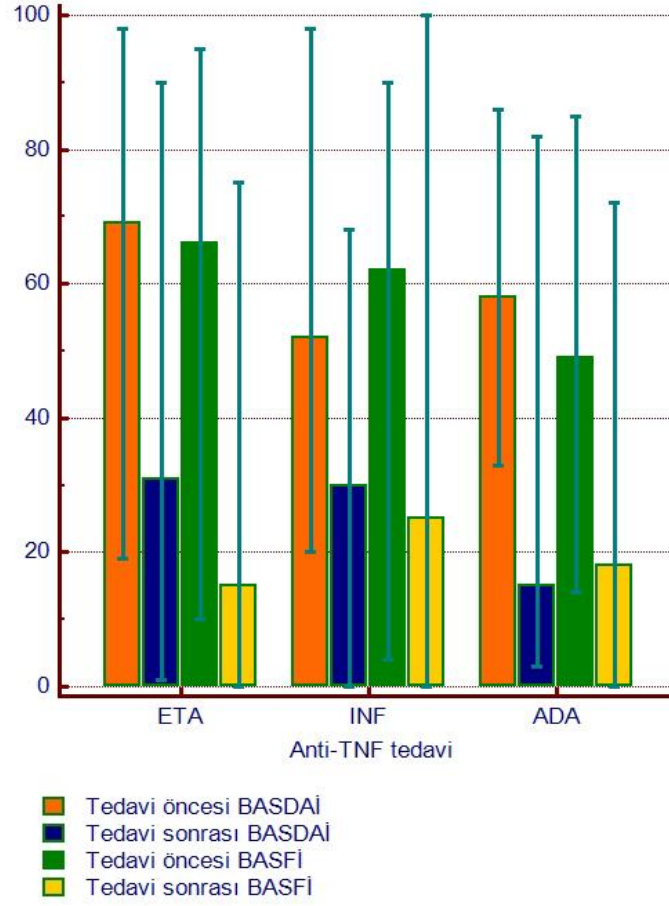
Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite, fonksiyon ve metroloji indekslerinin karşılaştırılması

	<u>Tedavi öncesi değerler</u>	<u>Tedavi sonrası değerler</u>	P değeri
BASDAİ	60 (19—98)	27,5 (0—90)	<0,001
BASFİ	59 (4—95)	24 (0—100)	<0,001
BASMI	40 (0—80)	30 (0—80)	0,9
	<u>Tedavi öncesi BASDAİ</u>	<u>Tedavi sonrası BASDAİ</u>	
İnfliksımab	52 (20—98)	30 (0—68)	<0,001
Etanersept	69 (19—98)	31 (1—90)	0,001
Adalimumab	58 (33—86)	15 (3—82)	0,008
	<u>Tedavi öncesi BASFİ</u>	<u>Tedavi sonrası BASFİ</u>	
İnfliksımab	62 (4—90)	25 (0—100)	0,039
Etanersept	66 (10—95)	15 (0—75)	0,001
Adalimumab	49 (14—85)	18 (0—72)	0,007

Sürekli veriler medyan (ortanca) ve minimum, maksimum değerleriyle belirtilmiştir. BASDAİ, BASFİ ve BASMI ölçekleri 100' lük skalada değerlendirilmiştir.

Anti-TNF- α tedavilerinin hastalık aktivitesi ve fonksiyon üzerine olan etkileri ayrı ayrı incelendiğinde her üç molekülün BASDAİ ve BASFİ' de anlamlı azalmaya yol açtığı tespit edildi ($P<0,05$, Şekil 2, Tablo 6).

Şekil 2: Kullanılan anti-TNF tedavisine göre tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ ve BASFİ değişimleri (Bar grafiklerin tepe noktası ortanca değerleri, çizgilerin üst ve alt değerleri ise minimum-maksimum değer aralıklarına denk gelmektedir)



Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ ve analjezik alımı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($P > 0,05$, Tablo 7).

Tablo 5: Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ ve analjezik kullanım yüzdeleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>P</i> değeri
NSAİİ kullanımı (%)	77,1	82,9	0,34
Analjezik kullanımı (%)	53,8	57,7	0,9

4.3.İlaçta kalım ve güvenlik verilerinin değerlendirilmesi:

TÜRKBİO veritabanında kayıtlı AS hastalarında birden fazla sayıda biyolojik ilaç tedavisi kullanımı açısından bakıldığında hastaların 70' de (%31,8) 2, 24' de (%10,9) 3 ve 6' da (%2,7) 4 biyolojik ilaç tedavisi uygulandığı görüldü. Genel olarak bakıldığında hastaların toplam %33,2' sinin (n=73) çeşitli nedenlerle ilaçlarını kesmek zorunda kaldıkları tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 6: Birden fazla biyolojik ilaç kullanımı olan olguların dökümü.

		İNF	ETA	ADA	GOL	ANA	TOSİ
İki biyolojik ilaç (n,%)	70 (31,8)	18 (8,2)	23 (10,45)	29 (13,2)			
Üç biyolojik ilaç (n,%)	24 (10,9)	7 (3,2)	8 (3,6)	8 (3,6)	1 (0,45)		
Dört biyolojik ilaç (n,%)	6 (2,7)	2 (0,9)	1 (0,45)	1 (0,45)		1 (0,45)	1 (0,45)

İNF= infliksimab, ETA= etanersept, ADA= adalimumab, GOL= golimumab, ANA= anakinra, TOSİ= tosilizumab

İlacı kesilen ya da başka anti-TNF veya biyolojik ilaç tedavisine geçilen hastalarda etkisizlik nedeniyle ilaç kesiminin bu duruma neden olan en önemli olay olduğu gözlemlendi. Bu durumu yan etki, takipsizlik, allerjik reaksiyonlar ve diğer nedenlerin (operasyon, sosyal güvence sorunu, ilacın temin edilememesi, ilacın uygun koşullarda korunamaması, hastanın ilaç kullanmak istememesi, hekime ulaşamama vb.) takip ettiği tespit edildi. İlaç kesimine neden olan olaylar Tablo 9’ de özetlenmiştir.

Tablo 7. İlaç kesilmesine neden olan olayların özetlenmesi

	Birinci ilacın kesilmesi (220 hastada 73 kişi)	İkinci ilacın kesilmesi (73 hastada 37 kişi)	Üçüncü ilacın kesilmesi (23 hastada 10 kişi)
Etkisizlik (n, %)	35 (15,9)	14 (6,4)	2 (0,9)
Takip dışı (n, %)	11 (5)	7 (3,2)	2 (0,9)
Yan etki (n, %)	7 (3,2)	4 (1,8)	3 (1,4)
<i>Ciddi enfeksiyon (n, %)</i>	3 (1,4)		3 (1,4)
<i>Malinite (n, %)</i>		2 (0,9)	
Allerji (n, %)	10 (4,6)	2 (0,9)	1 (0,45)
Diğer nedenler (n, %)	3,6	8 (3,6)	2 (0,9)
Remisyon (n, %)	2 (0,9)	2 (0,9)	

Yan etkilere bakıldığında grupta toplam 6 (%2,8) ciddi enfeksiyon, 2 malinite (%0,9) yan etkisi gözlenmiş olup malinitelerin her ikisinin de hematopoetik sistem kökenli olduğu tespit edilmiştir (1 hasta kronik lenfositik lösemi, 1 hasta MGUS). Depresyon, paradoksal psöriyazis, ilaç ilişkili SLE gelişimi ve membranöz nefropati ortaya çıkması diğer önemli yan

etkiler olarak dikkati çekmiştir. Etkisizlik birinci ilaca %15,9, ikinci ilaca %19,2 ve üçüncü ilaca ise %8,7 olarak hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Türkbio kayıt sisteminde kayıtlı ve biyolojik tedavi alan AS hastalarımızın bazı demografik ve klinik özelliklerini özetledik. Öte yandan elimizdeki verilerle biyolojik ilaçların etkinlik ve güvenliğine ilişkin çeşitli bilgilere ulaştık.

Bilindiği üzere AS başlıca omurgayı ve sakroilyak eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığı %0.49 olarak bildirilmiştir [12]. Hastalık daha çok genç erişkin yaş döneminde görülmekte olup olguların yaklaşık %80’inde ilk belirtiler 30 yaşından önce başlar [7]. Yapılan çalışmalar AS’ li hastalarda yaşam kalitesinin azaldığını, sakatlık gelişim riski ve mortalitenin arttığını ortaya koymuştur [72, 73]. Hastalığa bağlı direkt (sağlık harcamalarından kaynaklanan) ve indirekt (iş gücü kaybı nedeniyle oluşan) ekonomik kayıpların uzun vadede romatoid artrit ile benzer oranlarda olduğu bildirilmiştir [74]. AS’ de tedavi seçenekleri sınırlıdır ancak son yıllarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)’ nın AS patogeneğinde yer aldığının gösterilmesi [75] sonrasında bu sitokini hedef alan çeşitli moleküller tedavide kullanılmaya başlanmış ve bu sayede AS tedavisinde kayda değer değişiklikler meydana gelmiştir. İnfliksimab (İNF), etanersept (ETA)ve adalimumab (ADA) ve golimumab (GOL) ülkemizde şu an için AS tedavisinde onay almış moleküllerdir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarca bu ilaçların AS’ de etkinlikleri test edilmiş ve bunların aktif AS hastalığının tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır [76-80]. Bu ilaçlar aksiyel hastalık, periferik artrit, entesit ve üveit üzerine etkilidirler [2, 80]. Bizim çalışmamızda da İNF, ETA ve ADA tedavilerinin tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında gerek hastalık aktivite gerekse fonksiyon üzerine anlamlı oranda düzelme sağladığı tespit edildi. GOL nispeten yakın dönemde ülkemizde onay alması ve bu ilacı kullanan hasta olmaması nedeniyle buna yönelik veriler değerlendirilemedi.

Romatoid artrit başta olmak üzere çeşitli endikasyonlar nedeniyle anti- TNF- α tedavilerinin kullanılmasının enfeksiyon, malinite, dekompanse kalp yetmezliği, demiyelinizan ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. TNF- α ’ nın vücut savunmasında bazı basamaklarda yer alması bu sitokinin bloke edilmesinin teorik olarak enfeksiyon sıklığını arttırabileceğini düşündürtür [81]. Özellikle anti- TNF- α kullanan RA hastalarının değerlendirildiği metaanalizler bu ilaçların kullanımının plasebo veya diğer tedavilerin kullanımına göre yaklaşık 1.5-2 kat daha fazla oranda enfeksiyon (ciddi veya ciddi olmayan) gelişimine neden olduğunu bildirmiştir [82, 83]. Daha az oranda hasta ile yapılan bir sistematik derleme AS hastalarında biyolojik ilaç kullanımının ciddi enfeksiyon gelişimini arttırmadığı yönündedir [84]. Geniş çaplı hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada SpA grubu hastalık nedeniyle biyolojik ilaç kullanımının hastaneye yatış gereksinimine neden

olacak ciddi infeksiyon gelişimi ile ilişkili olmadığını rapor etmiştir [82]. TNF- α 'nın granülom oluşumundaki yapı taşlarından biri olması nedeniyle bu sitokini engelleyen tedavilerin başta tüberküloz (Tbc) olmak üzere granümatöz enfeksiyonlara eğilim yarattığını bildirmiştir [85, 86]. Yapılan çalışmalar Tbc riskinin monoklonal antikorlarda (İNF ve ADA) ETA'ya göre daha fazla olduğunu öne sürmektedir [87, 88]. Ülkemizde 2005 yılında herhangi bir hastalık nedeniyle anti-TNF- α tedavisi başlanacak olan hastalarda Tbc enfeksiyonu ile ilişkili değerlendirme ve tedaviye yönelik ulusal bir kılavuz hazırlanmıştır [89]. Biyolojik tedavi altında Tbc gelişimi incelendiğinde ulusal kılavuz önerileri dikkate alınarak anti-TNF- α başlanmasının Tbc gelişim sıklığını anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir [90]. Bizim çalışmamızda toplam 6 olgu (%2,8) ciddi infeksiyon nedeniyle ilacı bırakmış veya ara vermek zorunda kalmıştır (2 pnömoni, 1 yumuşak doku enfeksiyonu, 1 EBV aktivasyonu ve 2 şiddetli ÜSZE). Buna karşın çalışma gurubumuzda Tbc ile ilişkili herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Özellikle RA hastalarında yapılan bazı çalışmalar anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda malinite sıklığında artış bildirmiş ancak bu durum kesin olarak doğrulanamamıştır [1, 6, 83, 91-93]. Buna karşın çoğu çalışma melanoma dışı cilt kanserlerinin bu ilaçları kullanan hastalarda arttığı konusunda hemfikirdir [93-96]. Bizim çalışmamızda 2 hastada malinite gözlemlendi. Her iki malinite de kemik iliği kökenli olup KLL olgusu ilk biyolojik tedavisinden 10 ay, MGUS vakası da 4 yıl sonra ortaya çıktı.

Hasta grubumuzda biyolojik ilaç kesilmesinin en sık nedeni etkisizlik olarak bulundu. Bu açıdan bakıldığında hastaların yaklaşık %16'lık bir bölümünde ilacın bu nedenle kesildiği tespit edildi. Bu hastalara başka molekül biyolojik ilaç uygulaması yapıldığı bazı olgularda 3 farklı anti-TNF alfa tedavisi kullanıldığı gözlemlendi. Literatür incelendiğinde AS' de herhangi bir TNF- α inhibitörüne yan etki ya da etkisizlik nedeniyle devam edilemeyen olgularda başka bir anti-TNF- α tedavisi uygulanmasının etkinliği araştırılmış ve hastaların yaklaşık üçte birinde iyi klinik yanıt gözlemlendiği dikkati çekmiştir [97].

Verilerimize göre biyolojik tedavi alan hastalarımızın tedavi öncesi döneme göre NSAİİ ve analjezik kullanımları karşılaştırıldığında bu ilaçların kullanım sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Buna karşın, tedavi öncesi ve sonrası verileri tam olan hasta sayısının düşük miktarda olması (tip 2 istatistiksel hata) ve bu verilerin kategorik tarzda kodlanmasının (bazı hastalarda sonraki görüşmelerde bu alanın gözden kaçabilme olasılığı) bu duruma neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak elimizdeki veriler hasta popülasyonumuzda anti-TNF alfa tedavi uygulamalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve makul bir güvenlik profiline sahip olduğu yönündedir. Bu çalışma ilerki dönemlerde gerçekleştirilecek çok

merkezli ve daha çok biyolojik tedavi alan hastanın Türkbio kayıt kütüğündeki verilerinin bir öncüsü niteliği taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Lopez-Olivo, M.A., et al., *Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2012. 308(9): p. 898-908.
2. Toussiro, E., *Current therapeutics for spondyloarthritis*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2011. 12(16): p. 2469-77.
3. Hetland, M.L., *DANBIO--powerful research database and electronic patient record*. Rheumatology, 2011. 50(1): p. 69-77.
4. Silman, A., et al., *British Society for Rheumatology Biologics Register*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. 62 Suppl 2: p. ii28-9.
5. Carmona, L., J. Gomez-Reino, and R. Gonzalez-Gonzalez, *[Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of january 14, 2005]*. Reumatologia clinica, 2005. 1(2): p. 95-111.
6. Strangfeld, A., et al., *Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT*. Arthritis research & therapy, 2010. 12(1): p. R5.
7. Feldtkeller, E., et al., *Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2003. 23(2): p. 61-6.
8. Khan, M.A., *Epidemiology of HLA-B27 and Arthritis*. Clin Rheumatol, 1996. 15 Suppl 1: p. 10-2.
9. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. 41(1): p. 58-67.
10. Akkoc, N. and S. Akar, *Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey*. Clin Rheumatol, 2006. 25(4): p. 560-1.
11. Gunal, E.K., et al., *Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey*. Joint Bone Spine, 2008. 75(3): p. 299-302.
12. Onen, F., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol, 2008. 35(2): p. 305-9.
13. Olivieri, I., et al., *Seronegative spondyloarthritides*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. 16(5): p. 723-39.
14. McGonagle, D., W. Gibbon, and P. Emery, *Classification of inflammatory arthritis by enthesitis*. Lancet, 1998. 352(9134): p. 1137-40.
15. Martin, T.M., J.R. Smith, and J.T. Rosenbaum, *Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies*. Curr Opin Rheumatol, 2002. 14(4): p. 337-41.
16. Lautermann, D. and J. Braun, *Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations*. Clin Exp Rheumatol, 2002. 20(6 Suppl 28): p. S11-5.

17. Wanders, A., et al., *Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation?* Ann Rheum Dis, 2005. 64(7): p. 988-94.
18. Karberg, K., et al., *Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes.* J Rheumatol, 2005. 32(7): p. 1290-8.
19. Dougados, M., et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.* Arthritis Rheum, 1991. 34(10): p. 1218-27.
20. Amor, B., et al., *Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies.* J Rheumatol, 1994. 21(10): p. 1883-7.
21. Ritchlin, C., *Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis.* Rheum Dis Clin North Am, 2006. 32(1): p. 75-90, viii.
22. Mielants, H., et al., *Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences.* Baillieres Clin Rheumatol, 1996. 10(1): p. 147-64.
23. El Maghraoui, A., *Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis.* Joint Bone Spine, 2005. 72(6): p. 496-502.
24. Goh, L. and A. Samanta, *A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis.* Rheumatol Int, 2009. 29(10): p. 1123-35.
25. McLeod, C., et al., *Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation.* Health Technol Assess, 2007. 11(28): p. 1-158, iii-iv.
26. Zochling, J., et al., *ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2006. 65(4): p. 442-52.
27. Schett, G., R. Landewe, and D. van der Heijde, *Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction?* Ann Rheum Dis, 2007. 66(6): p. 709-11.
28. van der Heijde, D., et al., *Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2008. 58(10): p. 3063-70.
29. van der Heijde, D., et al., *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years.* Arthritis Res Ther, 2009. 11(4): p. R127.
30. Cawley, M.I., et al., *Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 1972. 31(5): p. 345-58.
31. Appel, H., et al., *Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 2006. 54(9): p. 2845-51.

32. Francois, R.J., et al., *Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases*. Ann Rheum Dis, 2006. 65(6): p. 713-20.
33. Appel, H., et al., *Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow*. Arthritis Rheum, 2006. 54(6): p. 1805-13.
34. Baeten, D., et al., *Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients*. Arthritis Rheum, 2004. 50(9): p. 2931-41.
35. Baeten, D., et al., *Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis*. Arthritis Rheum, 2004. 50(5): p. 1611-23.
36. Vandooren, B., et al., *Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. 60(4): p. 966-75.
37. Feldmann, M. and S.R. Maini, *Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics*. Immunol Rev, 2008. 223: p. 7-19.
38. Brown, M.A., et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment*. Arthritis Rheum, 1997. 40(10): p. 1823-8.
39. Brown, M.A., et al., *Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2000. 59(11): p. 883-6.
40. Cui, X., et al., *An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding*. J Biol Chem, 2003. 278(31): p. 28677-85.
41. Layh-Schmitt, G. and R.A. Colbert, *The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2008. 20(4): p. 392-7.
42. Genovese, M.C., et al., *LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study*. Arthritis Rheum, 2010. 62(4): p. 929-39.
43. Braun, J., et al., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1995. 38(4): p. 499-505.
44. Smolen, J.S., et al., *Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade*. Ann Rheum Dis, 2009. 68(6): p. 823-7.

45. Neidhart, M., et al., *Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2009. 68(8): p. 1334-9.
46. Walsh, N.C. and E.M. Gravallese, *Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance*. Immunol Rev, 2010. 233(1): p. 301-12.
47. Feldtkeller, E. and J. Erlandsson, *Definition of disease duration in ankylosing spondylitis*. Rheumatol Int, 2008. 28(7): p. 693-6.
48. Khan, M.A., *Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment*. Ann Rheum Dis, 2002. 61 Suppl 3: p. iii3-7.
49. Akkoc, Y., et al., *A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity*. Rheumatol Int, 2005. 25(4): p. 280-4.
50. Karatepe, A.G., et al., *The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity*. Rheumatol Int, 2005. 25(8): p. 612-8.
51. Garrett, S., et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. 21(12): p. 2286-91.
52. Calin, A., et al., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. J Rheumatol, 1994. 21(12): p. 2281-5.
53. Dougados, M., et al., *Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1988. 15(2): p. 302-7.
54. Haywood, K.L., A.M. Garratt, and P.T. Dawes, *Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review*. Rheumatology (Oxford), 2005. 44(5): p. 577-86.
55. Akkoç, N., et al., *Ankilozan spondilit (AS) tedavisi taslak kılavuz*. RAED tedavi taslak kılavuzları, 2005.
56. Dougados, M., et al., *Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug*. Arthritis Rheum, 2001. 44(1): p. 180-5.
57. Wanders, A., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum, 2005. 52(6): p. 1756-65.
58. Mintz, G., et al., *Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1981. 24(5): p. 734-6.
59. Peters, N.D. and L. Ejstrup, *Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 1992. 21(3): p. 134-8.

60. Luckman, S.P., et al., *Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras*. J Bone Miner Res, 1998. 13(4): p. 581-9.
61. Pennanen, N., et al., *Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro*. Pharm Res, 1995. 12(6): p. 916-22.
62. Sansoni, P., et al., *Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro*. J Bone Miner Res, 1995. 10(11): p. 1719-25.
63. Maksymowych, W.P., et al., *A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2002. 46(3): p. 766-73.
64. Calabrese, L. and A.B. Fleischer, *Thalidomide: current and potential clinical applications*. Am J Med, 2000. 108(6): p. 487-95.
65. Breban, M., et al., *Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1999. 42(3): p. 580-1.
66. Huang, F., et al., *One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2002. 47(3): p. 249-54.
67. Wei, J.C., et al., *Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial*. J Rheumatol, 2003. 30(12): p. 2627-31.
68. Schmidt, W.A., et al., *[Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies]*. Z Rheumatol, 2002. 61(2): p. 159-67.
69. Clegg, D.O., D.J. Reda, and M. Abdellatif, *Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study*. Arthritis Rheum, 1999. 42(11): p. 2325-9.
70. Gonzalez-Lopez, L., et al., *Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial*. J Rheumatol, 2004. 31(8): p. 1568-74.
71. Koh, W.H., et al., *Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study*. J Rheumatol, 1997. 24(11): p. 2158-61.
72. Braun, J. and T. Pincus, *Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis*. Clinical and experimental rheumatology, 2002. 20(6 Suppl 28): p. S16-22.
73. Jacobs, P., R. Bissonnette, and L.C. Guenther, *Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases--focusing on work productivity and disability*. The Journal of rheumatology. Supplement, 2011. 88: p. 55-61.

74. Zink, A., et al., *Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. The Journal of rheumatology*, 2000. 27(3): p. 613-22.
75. Braun, J., et al., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism*, 1995. 38(4): p. 499-505.
76. Rudwaleit, M., et al., *Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology*, 2009. 36(4): p. 801-8.
77. Pham, T., et al., *Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, 2007. 74(6): p. 638-46.
78. Inman, R.D. and W.P. Maksymowych, *A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology*, 2010. 37(6): p. 1203-10.
79. Davis, J.C., Jr., et al., *Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(3): p. 346-52.
80. Braun, J., et al., *2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases*, 2011. 70(6): p. 896-904.
81. Winthrop, K.L., *Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. Nature clinical practice. Rheumatology*, 2006. 2(11): p. 602-10.
82. Grijalva, C.G., et al., *Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2011. 306(21): p. 2331-9.
83. Bongartz, T., et al., *Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2006. 295(19): p. 2275-85.
84. Fouque-Aubert, A., et al., *Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Annals of the rheumatic diseases*, 2010. 69(10): p. 1756-61.
85. Dixon, W.G., et al., *Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Annals of the rheumatic diseases*, 2010. 69(3): p. 522-8.

86. Keyser, F.D., *Choice of Biologic Therapy for Patients with Rheumatoid Arthritis: The Infection Perspective*. Current rheumatology reviews, 2011. 7(1): p. 77-87.
87. Tubach, F., et al., *Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry*. Arthritis and rheumatism, 2009. 60(7): p. 1884-94.
88. Kim, E.M., et al., *Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers*. The Journal of rheumatology, 2011. 38(10): p. 2218-23.
89. Keser, G., et al. (2005) *II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu*.
90. Akkoc, N., et al. *Tuberculosis in patients on anti-TNF therapy in Turkey*. in Poster presentation, Annual Congress of the European League Against Rheumatism, Amsterdam, Netherlands. 2006: Annals of the Rheumatic diseases.
91. Askling, J., et al., *Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment?* Arthritis and rheumatism, 2009. 60(11): p. 3180-9.
92. Rosenblum, H. and H. Amital, *Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk*. Autoimmunity reviews, 2011. 10(9): p. 563-8.
93. Dixon, W.G., et al., *Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. Arthritis care & research, 2010. 62(6): p. 755-63.
94. Amari, W., et al., *Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2011. 50(8): p. 1431-9.
95. Askling, J., et al., *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2011. 20(2): p. 119-30.
96. Mariette, X., et al., *Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. 70(11): p. 1895-904.
97. Lie, E., et al., *Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. 70(1): p. 157-63.

