

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM
DALI

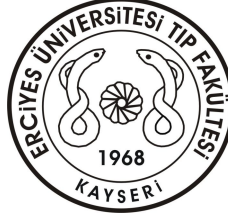
ANKİLOZAN SPONDİLİTTE ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ
VE SONRASI LEPTİN VE PROİNFLAMATUVAR
SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTE
GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Tuba YÜKSEL AYDINER

Bu uzmanlık tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi
tarafından TSU-10-3042 nolu proje ile desteklendi.

KAYSERİ – 2011



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM
DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ
VE SONRASI LEPTİN VE PROİNFLAMATUVAR
SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTE
GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr.Tuba YÜKSEL AYDINER

Danışman
Prof. Dr. Mehmet KIRNAP

Bu uzmanlık tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi
tarafından TSU-10-3042 nolu proje ile desteklendi.

KAYSERİ – 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca her zaman bir baba gibi bildiğim, bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalanmak fırsatı bulduğum, tezin her aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet KIRNAP'a teşekkür ederim

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin DEMİR'e, Prof. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e ve Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞ'a bana olan tüm katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Biyokimyasal parametreleri çalışan Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU ve Dr. Didem BARLAK KETİ'ye ve istatistiksel analizleri yapan Ruşen EREZ'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım iş arkadaşımдан öte kardeşim gibi olan sevgili asistan doktor arkadaşlarıma ve bir ev ortamı gibi birlikte çalıştığımız hemşire ve kliniğin diğer personeline teşekkür ederim.

Her zaman desteğim ve her türlü zorlukta arkamda olan canım ailem; annem, babam ve ağabeyime sonsuz teşekkürler.

Anlayışlı, sabırlı ve bana her konuda destek çıkan sevgili eşim; Cengiz AYDINER'e teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyopatogenez.....	5
2.1.4. Genetik faktörler.....	6
2.1.5. Sınıflama kriterleri.....	6
2.1.6. Klinik bulgular.....	7
2.1.6.1. Kas iskelet sistemi tutulumu.....	7
2.1.6.2. İskelet dışı bulgular.....	8
2.1.7. Fizik muayene bulguları.....	9
2.1.8. Laboratuvar bulguları.....	10
2.1.9. Radyolojik bulgular.....	10
2.1.10. Ayırıcı tanı.....	12
2.1.11. Tedavi.....	13
2.1.11.1. Farmakolojik olmayan tedaviler.....	14
2.1.11.2. Farmakolojik tedaviler.....	14
2.1.11.3. Cerrahi tedavi.....	17
2.2. LEPTİN.....	17
2.2.1. Tanım ve tarihçe.....	17
2.2.2. Leptin sentezi ve reseptörleri.....	17
2.2.3. Leptin, inflamasyon ve immun sistem.....	18
2.2.4. Leptin ve diğer sistemler.....	19

2.3. PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER	20
2.3.1. İnterlökin-1 β	20
2.3.2. İnterlökin-6	20
2.3.3. Tümör Nekrozis Faktör- α	20
2.4. ANTİ TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (ANTİ-TNF- α) TEDAVİSİ	21
2.4.1. İnfliksimab	22
2.4.2. Etanercept	22
2.4.3. Adalimumab.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	53
7. KAYNAKLAR	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	66

KISALTMALAR

AAU	: Akut anterior üveit
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Ankilozan Spondilit Değerlendirme Çalışma Grubu
BASDAI	: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath AS Fonksiyonel İndeks
CRP	: C- Reaktif Protein
DMARD	: Yavaş etkili antiromatizmal ilaç
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Savaş Derneği
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
IBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
MR	: Manyetik rezonans
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
OA	: Osteoartrit
Ob-gen	: Obezite gen
Ob-Ra	: Leptin kısa reseptörü
Ob-Rb	: Leptin uzun reseptörü
PsA	: Psoriatik artrit
RA	: Romatoid Artrit
SİE	: Sakroiliak eklem
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis

SpA	: Spondiloartropati
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye New York sınıflama kriterleri	6
Tablo 2. ASAS uzmanlarına göre inflamatuvar bel ağrısı kriterleri.....	7
Tablo 3. Sakroiliitin radyografik evrelemesi	11
Tablo 4. AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri.....	13
Tablo 5. AS'li hastalarda anti TNF tedavi kullanımında ASAS 2010 güncellenmiş önerileri.....	21
Tablo 6. Anti TNF tedavi kontraendikasyonları	22
Tablo 7. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI)	26
Tablo 8. Kontrol ve TNF grubunun temel özellikleri	29
Tablo 9. Kontrol ve TNF grubunda ilaç kullanım durumları	29
Tablo 10. Kontrol grubunda ilaç alımına göre başlangıç leptin düzeyinin karşılaştırılması	30
Tablo 11. Kontrol grubunda başlangıç BASDAI değerine göre aktif-inaktif grup arasında IL-1, IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 12. Kontrol grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki IL-1, IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırması.....	31
Tablo 13. Kontrol grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP, BASDAI ilişkisi	32
Tablo 14. Kontrol grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI arasındaki ilişki	32
Tablo 15. Kontrol grubunda başlangıç ile 3 ay sonraki BASDAI, CRP, ESH ve leptinin karşılaştırılması	33
Tablo 16. TNF grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP ve BASDAI korelasyonu	33
Tablo 17. TNF grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI korelasyonu. ...	34
Tablo 18. TNF grubunda başlangıç BASDAI ile IL-1, IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH'nin korelasyonu	35

Tablo 19. TNF grubunda 3 ay sonraki BASDAI ile IL-1, IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH'nin korelasyonu	36
Tablo 20. TNF grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki leptin, BASDAI, IL-1, IL-6, TNF α , CRP ve ESH'nin karşılaştırılması	37
Tablo 21. TNF grubunda İnflksimab ve Etanercept tedavisi öncesinde leptin, IL-1, IL-6 ve TNF- α karşılaştırılması	38
Tablo 22. TNF grubunda Etanercept ve İnflksimab tedavisinden 3 ay sonraki Leptin, IL-1, IL-6 ve TNF- α karşılaştırılması	38
Tablo 23. TNF grubunda Etanercept ve İnflksimab tedavisinden önce ve 3 ay sonrasındaki IL-1, IL-6, TNF- α ve leptinin karşılaştırılması	39
Tablo 24. TNF grubunda başlangıç leptin ile IL-1, IL-6 ve TNF- α korelasyonu.....	41
Tablo 25. TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile IL-1, IL-6 ve TNF- α korelasyonu	41
Tablo 26. TNF grubunda başlangıç leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonu	42
Tablo 27. TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonu	43
Tablo 28. Kontrol grubu ile TNF grubunun başlangıç ve 3 ay sonraki ESH, CRP, IL-1, IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırılması	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	SpA ailesi	3
Şekil 2.	Aksiyel ve periferik SpA'lar	4
Şekil 3.	Kontrol grubunda aktif ve inaktif grupta medyan leptin değerleri.....	30
Şekil 4.	TNF grubunda başlangıç ESH ve CRP'nin ilişkisi	34
Şekil 5.	TNF grubunda 3 ay sonraki ESH ve CRP'nin ilişkisi	35
Şekil 6.	TNF grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki leptin, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP, ESH ve BASDAI.....	37
Şekil 7.	Etanercept tedavisi öncesi ve sonrası IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve Leptin düzeyleri.....	40
Şekil 8.	İnfliksimab tedavisi öncesi ve sonrası IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve Leptin düzeyleri.....	40

**ANKİLOZAN SPONDİLİTTE ANTİ TNF TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
LEPTİN VE PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİ İLE HASTALIK
AKTİVİTE GÖSTERGELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş: Ankilozan spondilit sakroiliit ve spondilitten dolayı inflamatuvar sırt ağrısı ile karakterize kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Adipoz dokudan derive leptin açlığı, enerji tüketimini, insülin duyarlılığını, endotelial fonksiyonu, üremeyi ve immunitiyi kontrol eder ve otoimmün hastalıklarda da rol aldığı düşünülmektedir. Anti TNF tedavilerin plazma leptin seviyelerine etkisi AS’li hastalarda şimdiye kadar değerlendirilmemiştir.

Metodlar: Ankilozan spondilit tanılı 70 hasta çalışmaya alındı. 14 hastaya İnfliksımab, 16 hastaya Etanercept tedavisi verildi. İnfliksımab 3mg/kg 0,2,6 haftada ve her 8 haftada uygulandı. Etanercept grubundaki hastalara 25 mg etanercept haftada iki kez subkütan uygulandı. 40 AS’li hastada kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları, Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6)’yı kapsayan serum sitokin profili değerlendirildi. Serum leptin düzeyleri ile serum sitokin profili ELISA (enzymelinked immunosorbent assay) metodu ile 3 aylık İnfliksımab ve Etanercept tedavisi öncesi ve sonrası ölçüldü.

Sonuçlar: Leptin seviyeleri inaktif AS’li hastalarla kıyaslandığında aktif grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Etanercept tedavisi sonrası IL-1 ve TNF- α seviyeleri artarken, IL-6 seviyesi azaldı ($p<0,05$). İnfliksımab tedavisi sonrası TNF- α seviyeleri arttı ($p<0,05$). Etanercept tedavisi serum leptin seviyelerini değiştirmedi ($p>0,05$). Serum leptin seviyelerinde İnfliksımab tedavisi sonrası artış gözlemlendi ($p<0,05$).

Tartışma: Serum leptin seviyeleri Etanercept’le değişmezken; İnfliksımab tedavisi sonrası artış gözlemlendi, fakat hastalık aktivite parametreleri ve proinflamatuvar sitokinlerle korele değildi.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, leptin, BASDAI, proinflamatuvar sitokin, anti TNF tedavi

THE COMPARISON OF LEPTIN LEVELS WITH PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DISEASE ACTIVITY INDEX IN ANKYLOSING SPONDYLITIS BEFORE AND AFTER ANTI TNF TREATMENT

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis is a chronic, inflammatory rheumatic disease characterised by inflammatory back pain due to sacroiliitis and spondylitis. Adipose tissue-derived leptin control hunger, energy expenditure, insulin sensitivity, endothelial function, reproduction and immunity and are thought to play a role in autoimmune diseases. The effect of anti TNF treatment on plasma levels of leptin in patients with AS has not been assessed so far.

Methods: Seventy patients with AS were included in the study. Fourteen patients were treated with Infliximab, sixteen AS patients were treated with Etanercept. Infliximab was administered (3 mg/kg of body weight) at 0, 2, 6 weeks and every 8 weeks. In the Etanercept group patients were treated with 25 mg Etanercept given twice weekly subcutaneously. Forty patients with AS were included in control group. Their body mass index (BMI) and acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels, Bath ankylosing spondylitis disease index (BASDAI) and serum cytokine profiles such as tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6 were assessed. Serum leptin levels and serum cytokine profiles were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods before and after the 3-month treatment with Infliximab and Etanercept.

Results: Leptin levels were significantly higher in active AS patients compared with inactive AS patients ($p < 0,001$). IL-1 and TNF- α levels increased, IL-6 levels decreased after Etanercept treatment ($p < 0,05$). TNF- α levels increased after Infliximab treatment ($p < 0,05$). Etanercept treatment did not change serum levels of leptin ($p > 0,05$). Serum leptin levels increased after Infliximab treatment ($p < 0,05$).

Conclusions: Serum leptin levels did not change with etanercept treatment but increased after infliximab treatment, but did not correlate with any disease activity parameters and proinflammatory cytokine.

Key Words: Ankylosing spondylitis, leptin, BASDAI, proinflammatory cytokine, anti TNF therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS); omurga tutulumunun ön planda olduğu entezis yerlerinde inflamasyonla giden ve spondiloartropatiler (SpA) olarak adlandırılan bir grup hastalığın en önemli üyesidir (1). Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar, inflamasyon mediatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Leptin; enerji tüketimi, beslenme ve metabolizma gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip, çoğunlukla adipoz dokuda obezite geni (ob-gen) ürünü olarak üretilen ve 167 aminoasit içeren 16 kDa'luk sitokin benzeri bir peptiddir (2). Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (3). AS'de leptinin rolü ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

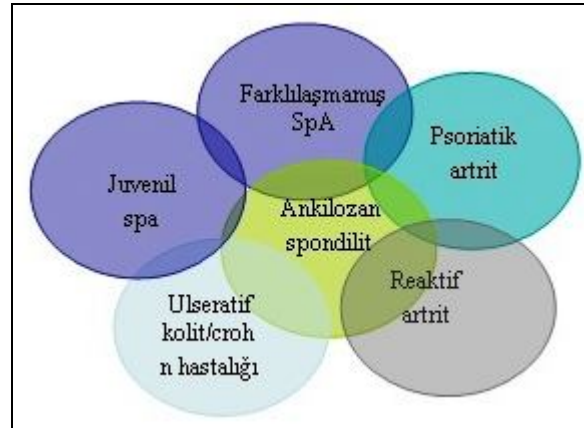
Ankilozan spondilit ve diğer SpA'larda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerle ilgili çalışmalar vardır. Ankilozan spondilitli hastalarda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki artmış düzeyleri bildirilmiştir ve bunların bazılarının AS'de hastalık aktivitesini yansıtan parametrelerle pozitif yönde korelasyonu olduğu gösterilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda ankilozan spondilit ve diğer SpA'larda TNF- α 'nın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekspresyonu gösterilmiştir (5). Bu durum, AS'de TNF- α blokörlerinin kullanımına temel oluşturur. Günümüzde AS tedavisinde klinik kullanımda olan üç anti TNF- α ajanı bulunmaktadır. Bunlar kimerik anti-TNF olan Infliximab, solübl TNF-R bileşeni olan Etanercept ve insan anti-TNF antikoru olan Adalimumab'dır. Her üç ajan da TNF inhibitörü olmasına rağmen aralarında birtakım farklılıklar bulunmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı, aksiyel iskeleti etkileyen, yapısal ve fonksiyonel yetersizlikle birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilen, karakteristik inflamatuvar bel ağrısına sebep olan yaygın romatizmal bir hastalık olan AS’de anti TNF tedavi öncesi ve sonrası leptin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergelerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

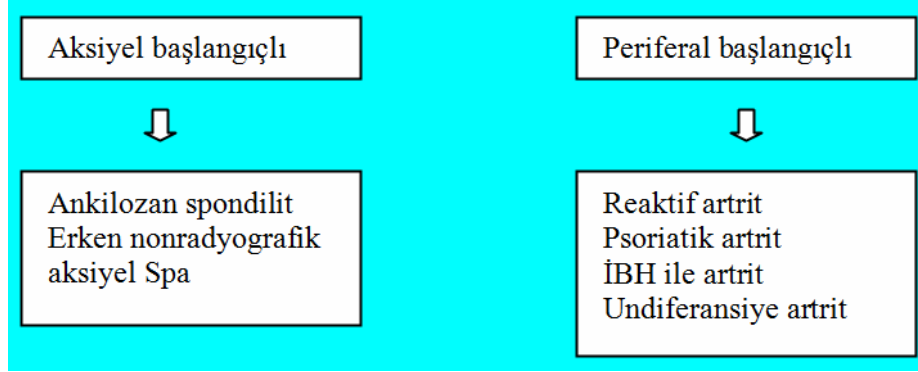
2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit omurga tutulumunun ön planda olduğu entezis yerlerinde inflamasyonla giden ve spondiloartropatiler (SpA) olarak adlandırılan bir grup hastalığın en önemli üyesidir. Bu grubun diğer üyeleri reaktif artrit, psoriyatik artrit, juvenil spondiloartropati ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatidir. Şekil 1’de gösterilmiştir (1).



Şekil 1. Spondiloartropatiler

Spondiloartropatiler başlangıç şekline göre aksiyel ve periferik olarak ayrılırlar. AS ve erken non-radyografik aksiyel SpA aksiyel başlangıçta yer alırlar. Şekil 2’de gösterilmiştir (7).



Şekil 2. Aksiyel ve periferik spondiloartropatiler (7).

2.1.1. Tarihçe

Ankilozan spondilit ilk kez 1691’de Bernard Connor isimli İrlandalı tarafından Fransız mezarlığından çıkartılan ankiloze bir iskelette tanımlanmıştır. 1850’de Sir Benjamin Brodie ara sıra göz inflamasyonu ve ankiloze omurgası olan 31 yaşında bir erkek hastada iritis ve AS’yi ilişkilendiren bir rapor yayınlamıştır (8). Bunu 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in ve 1898 yılında da Marie’nin olguları izlemiştir. 1895’te Wilhelm Röntgen tarafından X ışının keşfedilmesiyle birlikte 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroiliit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır (9). 1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir. 1960 ve 1970’li yıllarda klinik epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, reiter, psoriatik artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya atılmıştır. 1961’de Roma ve ardından 1966’da New York AS sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. 1973 yılında Brewerton ve Schlosstein ise HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genellikle hayatın üçüncü dekatında başlayan, yaklaşık %80’inde 30 yaşından önce ilk semptomları ortaya çıkan bir hastalıktır. % 5’inden azında da 45 yaşından önce başlar (10). Rudwailet M ve ark.’nın(11) yaptığı bir çalışmada hastalık başladığında HLA-B27 pozitif olan hastaların negatif olan hastalara göre 10 yaş daha

genç olduğunu saptadılar. Populasyonda HLA-B27 prevalansı ile AS prevalansı arasında net bir korelasyon vardır. AS hastalarının %90-95'inde HLA-B27 pozitifdir (12).

Ankilozan spondilit prevalansı en iyi beyaz ırkta çalışılmıştır ve Amerikalı beyazlarda %1-1.5, Alman beyazlarda %0.55, kuzey Norveç popülasyonunda ise %1.1-1,4 arasında değişir (13-15). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise SpA ve AS prevalansları sırası ile %1.09 ve %0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği görülmüştür (SpA için %1.05 ve AS için %0.49) (16).

2.1.3. Etyopatogenez

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'ların nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fakat başlıca iki açıklaması olabilir: inflamasyon ve yeni kemik oluşumu. SpA'lardan özellikle de AS'de güçlü bir genetik etki mevcuttur. Bir üçüncü etken olarakta HLA B27 sayılabilir (17).

Ankilozan spondilitte inflamatuvar yanıt sinovyal zarlarda, entezis bölgelerinde ve eklem ile intervertebral disklere komşu kemik dokusunda gelişir. Ayrıca gastrointestinal kanalda ve gözler başta olmak üzere eklem dışı bölgelerde de inflamasyon görülebilmektedir (18).

Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır. Dokularda CD4 hücreler daha baskın olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- α görülür (19).

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetriktrir (20).

Ligamentöz yapılarda ve entezis noktalarından başlayan inflamasyonu (entezitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme izler (21). Entezis noktalarındaki kemik erozyonları da

aynı kemikleşme süreci ile iyileşir. Anulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler oluşur. Diskle omur eismi arasındaki end-platoda ise kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granulasyon dokusu ve yeni kemik oluştuğu gözlenir (8).

2.1.4. Genetik faktörler

Ankilozan spondilit için en önemli predispozan gen HLA B27 olmasına rağmen diğer genlerin de etkili olduğunu gösteren net deliller vardır. Yapılan ikiz çalışmalarında HLA B27 ile ilişkili total genetik risk %20-30 olarak saptanmıştır. B27 pozitiflik için uyumluluk oranı dizigotik ikiz eşi için %23, monozigotik ikiz eşi için %63'dür (17). HLA-B60'ın serolojik özgüllüğünün B27 pozitif AS'li hastalarda artışı ancak B27 negatif AS'li hastalarda artmadığı gösterilmiştir (22).

HLA-B27 dahil bütün olarak MHC genleri AS' ye yatkınlığın yalnızca yarısından sorumludur; bu nedenle ek genetik ve çevresel faktörler önemlidir (23).

2.1.5. Sınıflama kriterleri

1984 yılında daha önce var olan kriterlerin AS'li hastaların yakınları ve toplumdaki kontrol denekleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar baz alınarak modifiye New York kriterleri formüle edilmiştir (24). Modifiye New York sınıflama kriterleri tablo 1.'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Modifiye New York sınıflama kriterleri (24)

MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984

1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzelen istirahatle azalmayan bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4.
 - a. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
 - b. Evre 2-4 bilateral sakroiliit

Modifiye New York sınıflama kriterlerine göre; klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 ya da bilateral evre 2-4 sakroiliit varlığı ile kesin AS tanısı

konur. Üç klinik kriterin mevcut olması ya da hiçbir klinik kriter olmaksızın radyolojik kriterlerin (unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit) tespit edilmesi ise olası AS tanısına işaret eder (9).

2.1.6. Klinik bulgular

2.1.6.1. Kas iskelet sistemi tutulumu

Ankilozan spondilitte genellikle 2 şekilde kas iskelet sistemi tutulumu mevcuttur. İlki sakroiliak eklemler ve omurganın tutulduğu aksiyel iskelet tutulumu, diğeri ise periferik eklemlerin tutulduğu periferik tutulum şeklindedir. Periferik tutulumda ağırlıklı olarak alt ekstremiteler ve asimetrik tutulum görülür (25).

Bel ağrısı genel popülasyonda %80'e varan oranlarda görülür. Bu nedenle AS'deki inflamatuvar bel ağrısını mekanik bel ağrısından ayıran özellikler vardır (6). ASAS uzmanlarına göre inflamatuvar bel ağrısının özellikleri tablo 2' de gösterilmiştir (26).

Tablo 2. ASAS uzmanlarına göre inflamatuvar bel ağrısı kriterleri (>3 ay olan kronik ağrı) (26).

- Başlama yaşı < 40 yaş
- Sinsi başlangıç
- Egzersizle düzelme
- İstirahatle düzelme olmaması
- Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

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

Ankilozan spondilitte en sık tutulan omurga dışı eklemler kuşak veya kök eklemlerdir (kalça ve omuzlar gibi) ve bu bölgelerde hastaların %15'e varan bölümünde ağrı, başlangıç belirtisi olabilir.

Diz eklemi de sıklıkla aralıklı gelişen bir effüzyon şeklinde AS'de etkilenebilir. Hastaların %10 kadarında temporomandibular eklem tutulumu da olur (6).

2.1.6.2. İskelet dışı bulgular

1. Genel belirtiler

Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir (17).

2. Göz tutulumu

Akut anterior üveit (AAU); AS'nin en yaygın ekstraartiküler tutulumudur. Hastaların %25-40'ında gözlenir (27).

3. Kardiyak tutulum

En sık bulguları; valvüler disfonksiyon, çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventriküler disfonksiyonları içerir. Genellikle HLAB27 pozitifliği ile birlikte (8).

4. Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum tipik olarak asemptomatiktir ve torasik kafes ile akciğer parankiminin anomalilerini içermektedir (28).

5. Renal tutulum

Ankilozan spondilitteki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur (29). Ayrıca artmış IgA düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, yavaş etkili antiromatizmal ilaç (DMARD) ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı nefropati görülebilir (6).

6. Nörolojik tutulum

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligament ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadriplejiye yol açabilir (6).

Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların %2' sinde görülür (8). Kauda ekuina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (30).

7. Gastrointestinal tutulum

Barsak bulguları genellikle asemptomatiktir (31). Makroskopik ve mikroskopik subklinik intestinal inflamasyon, ileokolonoskopi ile AS'li hastaların %60'a yakınında gözlenmiştir (32).

2.1.7. Fizik muayene bulguları

Erken tanı koymak için kapsamlı bir fizik muayene yapmalıdır. Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstansiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde saptanan bir miktar kısıtlanma vardır. Normal lomber lordozun erken kaybı inspeksiyonda kolaylıkla değerlendirilebilir (6).

Sakroiliak eklem ağrısı hastalığının akut döneminde olabilir ve direkt basınçla veya hareket ile ortaya çıkarılabilir. Periferik eklemlerde inflamasyon da gözlenebilir.

Schober testi 1937 yılında Alman hekim Paul Schober tarafından ortaya atılan ve lomber omurganın fleksiyonunun dolaylı olarak ölçüldüğü bir yöntemdir ve zamanla çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. ASAS önerilerine göre ise; hasta ayakta dik dururken posterior superior iliak çıkıntılar birleştirilerek bu çizginin 10 cm üzeri işaretlenerek hastanın yapabileceği kadar öne eğilmesi istenir, aradaki mesafe ölçülür (33).

Göğüs ekspansiyonu, hastanın elleri başının arkasında veya üstünde iken dördüncü interkostal aralıktan (erkeklerde yaklaşık meme başı hizası) maksimum ekspiryum ve inspiryum arasındaki fark ölçülür (6).

Oksiput duvar mesafesi ve tragus duvar mesafesi servikal mobilite ve artmış kifozu göstermesi açısından oldukça değerli bir ölçümdür. Pozisyonlamada hastanın düz bir duvara sırtını yaslaması, ayaklar arası mesafenin uygun ve topuğun mümkün olduğunca duvara yakın olması ve çenenin nötral pozisyonda olup gözlerin ufuk çizgisine bakması istenir. Oksiput ile duvar arası ve tragus ile duvar arası mesafe ölçülür (26).

Lateral fleksiyon, hasta sırtını düz bir zemine dayar ve dik bir pozisyonda durur. Kollar yana sarkıtılmış, eller ekstansiyonda ve her iki uyluğa temas halindedir ve elin orta parmağı ile yer arasındaki mesafe ölçülür. Hasta dizleri ekstansiyonda ve karşı taraf topuğunu yerden kaldırmadan yana doğru eğilir ve orta parmağı ile yer arasındaki

mesafe tekrar ölçülür. İki mesafe arasındaki fark hesaplanır, aynı işlem diğer taraf için de tekrarlanır (34).

İntermalleolar mesafe, hasta sırtüstü pozisyonda muayene masasına uzanır. Kalçalar tam ekstansiyondayken mümkün olan en fazla abduksiyon yapılır. Her iki malleol arasındaki mesafe ölçülür (6).

2.1.8. Laboratuvar bulguları

Ankilozan spondilit tanısı için başlıca iki laboratuvar belirteci vardır: HLA B-27 ve CRP. Erken SpA tanısı için HLA B27 önemli bir faktördür (17). Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için iyi bir göstergedir (35).

Bazı AS'li hastalarda kemik kaynaklı serum alkalen fosfataz orta derecede yükselebilir ve hastalık aktivitesi ve süresi ile ilgili değildir. Serum IgA düzeyleri, kompleman düzeyleri, immün kompleksler hafif ve orta derecede yükselebilir (36). Solunum testlerinde vital kapasite ve total akciğer kapasitesi orta derecede azalmış ve genellikle rezidüel akciğer hacmi ve fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır. Hava akımı ölçümleri normaldir (35).

2.1.9. Radyolojik bulgular

Görüntüleme AS'nin tanı, takip ve sınıflamasında önemli yere sahiptir ve birkaç farklı görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir, fakat klinik uygulama ile ilgili olarak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve ultrasonun önemli yeri vardır. AS'nin tipik bulgusu sakroiliak eklemden (SİE) inflamasyon, sakroiliit, sindesmofit ve ankiloza yol açan vertebralarda yeni kemik oluşumudur (9).

Sakroiliak eklemlerin özel çekimleri oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleridir. Çalışmalar görüntü kalitesindeki yükselmeye rağmen sakroilitin saptanmasında özel grafilerin daha üstün olmadığını göstermiştir. Bu nedenle özellikle genç hastalarda AP pelvis grafisi dışında ikinci bir grafinin çekilmesinden kaçınılmalıdır (17).

Tablo 3. Sakroiliitin radyografik evrelemesi

Evre 0. normal
Evre 1. şüpheli değişiklikler
Evre 2. minimal anormallik-eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar
Evre 3. bariz anormallik- erozyon ve skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroiliit
Evre 4. şiddetli anormallik-total ankiloz

MR'da aktif inflamasyonu göstermek için yağ baskılı T2 ağırlıklı turbo spin eko sekansında, STIR (short tau inversion recovery) sekansında ya da T1 ağırlıklı kontrastlı (gadolinyumlu) turbo spin eko sekansında çekilerek kemik iliği ödemi gösterilmelidir. Erozyon gibi kronik değişiklikler ise T1 ağırlıklı turbo spin eko sekansı kullanılarak değerlendirilebilir. SIE'deki MR'daki aktif inflamatuvar lezyonlar kemik iliği ödemi, kapsülit, sinovit, entezittir; kronik inflamatuvar lezyonlar ise skleroz, erozyon, yağ birikimi, kemiksi köprüleşme ve ankilozdur (37).

Ankilozan spondilit ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), erozyonlar ve yapısal hiperproliferatif (entesopati, vertebralarda kareleşme, disk kalsifikasyonu, spondilofit, sindesmofit, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) olarak sınıflanabilir. Spinal inflamasyonun değerlendirilmesinde MR en duyarlı metottur. Vertebral aralığın inflamasyonu (diskitis) veya diskle beraber vertebra gövdesinin inflamasyonu (spondilodiskitis veya Andersson lezyonu) AS hastalarında spinal inflamasyonun tipik belirtileridir (9).

Sindesmofitlerin gelişimlerinin erken evrelerinde, anulus fibrozusun yüzeyel katmanlarının inflamasyonu, bunu izleyen komşu omur cisimlerinin köşelerinde gelişen reaktif skleroz ve erozyonlar mevcuttur (38). Vertebra korpuslarının köşelerinde, kronik inflamasyon nedeniyle gelişen erozyon ve skleroz direkt grafilerde artmış opasiteye ve vertebra köşelerinin parlak görünümüne neden olur (Romanus belirtisi) (9). Destruktif osteitis ve yapım kombinasyonu omur cisimlerinin "kareleşmesi" ne neden olur, bu kareleşme anulus fibrozusun giderek ossifiye olması ve sonunda oluşan sindesmofitlere bağlı olarak omurlar arasındaki köprüleşme ile ilişkilidir (38). Çoğunlukla bunlara eşlik

eden inflamatuvar değişiklikler, apofizer eklemlerin ankilozu ve yan yana olan bağların ossifikasyonu olur. Belli sayıda hastada bu durum vertebral kolonun nerede ise tam füzyonu (bambu omurga) ile sonuçlanmaktadır (8). Apofizer eklemlerin sklerozu, interspinoz ligamentlerin ve eklem ligamentlerinin kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise "üçlü ray belirtisi" olarak adlandırılır. Sakroiliit genellikle çift taraflıdır ve en erken bulgulardan birisidir (6).

Klinik olarak iyi olan bir hastada ani ve şiddetli bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı akla getirmelidir. Direkt grafide bir bulgu saptanmazsa kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı tanıyı destekleyebilir (9).

Tendonların ve ligamentlerin kemiğe tutunma bölgelerinde kemik erozyonları ve osteitis (entesopati) sık gözlenir. Bunlar özellikle iskial tuberositaslarda, iliak krestte, femoral trokanterde, kalkaneusta ve vertebranın spinöz çıkıntılarındadır. Bu noktaları ultrason ile değerlendirmek mümkündür (35).

2.1.10. Ayırıcı tanı

Ankilozan spondilit ayırıcı tanısında, toplumda sık karşılaşılan bel ağrısı ve nedenlerinin iyi gözden geçirilmesi gerekir. Bu sebeple ağrının karakteri önemlidir. Ağrı inflamatuvar mıdır? Yoksa mekanik midir? AS'de inflamatuvar karakterde ağrı mevcuttur. Daha önce tablo 2.'de inflamatuvar bel ağrısının özellikleri bahsedilmiştir. Mekanik bel ağrılarında ESH normaldir ve istirahatle rahatlar.

Radyolojik olarak değerlendirildiğinde sakroiliit ile karışabileceği durumlar:

- a) Diğer SpA'lar
- b) Enfeksiyonlar
- c) Hiperparatiroidi
- d) Sarkoidoz
- e) Parapleji'dir.

Omurga hareketlerini kısıtlayan önemli bir diğer hastalıkta diffüz idiyopatik iskelet hiperostozudur. Diabetes mellitus ve diğer bazı metabolik hastalıklarla birlikte sık bulunur fakat HLA B-27 negatiftir (36).

2.1.11. Tedavi

AS tedavisi; semptom ve bulgular, hastalık aktivitesi ve şiddeti, işlevsel durum, deformiteler, genel sağlık durumu, eşlik eden durumlar ve hastanın isteklerine bağlı olarak bireye göre düzenlenmelidir. En uygun tedavi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonunu gerektirmektedir. Semptomlara, hastalığın şiddetine ve ilaç tedavisine göre uygun izlemde önemlidir (6). ASAS ve EULAR 2006 yılında AS'nin tedavisi için bilimsel kanıt ve uzman düşüncelerine dayanan 10 anahtar öneri yayınlamıştır (39). 2011 yılında da bu önerilerin 2010 güncellenmiş hali yayımlandı. Tablo 4.'de gösterilmiştir (40).

Tablo 4. AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri (40).

1. Genel tedavi AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engeliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır. 2. Hastalık takibi AS'li hastalarda hastalığın takibi ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örneğin anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır. 3. Farmakolojik olmayan tedavi AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupla, su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir. 4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite Psoriasis, üveit ve İBH gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır. 5. NSAİİ Coksibleri içeren NSAİİ'ler ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır. 6. Parasetamol ve opioidler gibi NSAİİ'lerin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir. 7. Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

8. Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazopyrin ve metotreksat dahil DMARD'ların yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazopyrin düşünülebilir. 9. Anti-TNF tedavi ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat IBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS'de TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur. 10. Cerrahi Eklem replasmanı; refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal düzeltme osteotomisi şiddetli sakatlığa yol açan deformitesi olan hastalara düşünülebilir. Akut vertebral fraktürü olan AS'li hastalar spinal cerraha konsulte edilebilir. 11. Hastalık seyrinde değişiklik Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; enflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.11.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

1. Fizyoterapi-egzersiz ve eğitim

AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir. Ev egzersizleri etkindir. Bireysel ya da grupla yapılan su ya da zemin egzersizleriyle birlikte yapılan fizik tedavi evde yapılan egzersize göre daha etkindir. Hasta toplulukları ve kişisel destek grupları yararlı olabilir (40).

2. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (41).

2.1.11.2. Farmakolojik tedaviler

1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); hem aksiyel hem de periferik tutulumu olan AS'li hastalarda yaygın olarak kullanılan birinci basamak tedavidir. NSAİİ'ye hızlı

cevap (48 saat içinde) SpA sınıflama kriterlerinin içerisinde yer alır. İndometazin AS tedavisi için en sık kullanılan ilaçtır fakat diğer NSAİİ'ler ile indometazinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılabilir (20). Siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif celekoksib ile selektif olmayan ketoprofenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada efikasiteleri benzer bulunurken, plaseboya göre üstün bulundular (42). ASAS önerilerine göre ise tutukluluğu ve ağrısı olan hastalarda coksibler ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedirler. Tablo 4.'de bahsedilmiştir (40).

2. Sülfasalazin

Sülfasalazin, azo bağı ile birbirine bağlanmış olan salisilik asit (antiartritik) ve sülfapiridin (antibakterial) moleküllerden oluşmaktadır (6). Yayınlanan bir Cochrane derlemesinde AS ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar incelenmiştir ve 11 çalışma veri analizine dahil edilmiştir. Müdahale gruplarında sadece ESH ve sabah tutukluğundaki farklılık plaseboya karşı sülfasalazini destekler şekilde anlamlı bulunmuştur, fakat diğer değişkenler için fark saptanmamıştır. Yüksek ESR'si olan ve periferik artriti olan erken dönem AS hastalarının faydalanabileceği belirtilmiştir (43). ASAS/EULAR önerilerinde AS'in aksiyel tutulumunun tedavisinde sülfasalazin kullanımı önerilmemektedir, fakat periferik artrit varlığında kullanılabilir (40).

3. Metotreksat

Bir folik asit analogu olan methotreksat; dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmak ve onu inaktive etmek suretiyle antimetabolit olarak görev yapar. Bu inhibisyon sonucunda timidilat, inozinik asit ve diğer pürin metabolitlerinin sentezlerinin durmasına neden olur. Methotreksat genellikle RA'lı hastalarda semptomları düzeltmede ve erozyonun progresyonunu yavaşlatmada kullanılır (6).

Haibel ve ark. (44), NSAİİ'ye dirençli AS'si olan hastalara 16 hafta süre ile haftada bir subkutanöz 20 mg metotreksat uyguladıkları çalışmalarında aksiyel tutulumda hiçbir yararının olmadığını bildirmişlerdir.

4. Kortikosteroidler

Eklemlere ve entezit noktalarına lokal kortikosteroid enjeksiyonları önerilmektedir. Fluoroskop veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde sakroiliak ekleme kortikosteroid enjeksiyonlarının semptomatik olarak etkili olduğunu gösteren çift kör çalışma da mevcuttur (45). AAU tedavisinde de topikal kortikosteroid kullanılmaktadır (23).

5. Pamidronat

Bifosfanat olan pamidronat; antiinflamatuvar ve osteoklastlar üzerine inhibitör etkilerinden dolayı romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (46). İntravenöz 60 mg pamidronat ile 10 mg pamidronatın karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 60 mg'ın kullanıldığı grupta hastalık aktivitesinde anlamlı azalma, fonksiyon ve mobilitede düzelme saptanmıştır (47).

6. Leflunomid

Van Denderen JC ve ark. (48) yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada leflunomid tedavisinin aktif AS'si olan hastalarda ASAS %20 yanıtında anlamlı düzelme ile sonuçlanmadığını saptamışlardır. Başka bir çalışmada leflunomid kullanımı ile şiş ve ağrılı eklem sayısında belirgin azalma saptanmıştır, fakat BASDAI, BASFI, hekimin global değerlendirmesi, hastanın global değerlendirmesi, yaşam kalitesi, global ağrı değerlendirmesi ve CRP değerlerinde ise anlamlı iyileşme olmadığı bildirilmiştir (49).

7. Talidomid

Talidomidin in vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF- α üretimini baskıladığı ve in vivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tüberkülozlu hastalarda plazma TNF- α seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca kollajen ile indüklenen artrit modellerinde efektif olduğu bildirilmiştir (50).

8. Anakinra

Anakinra, rekombinant insan interlökin-1 reseptör antagonistidir. AS tedavisinde anakinranın araştırıldığı iki çalışma bulunmaktadır. Tan ve ark. (51) aktif 9 AS'li hastayı 100 mg sc 3 ay boyunca her gün enjeksiyon yapılmış hastaların total sırt ağrılarında ve BASDAI'lerinde anlamlı düzelme olmuş. Bu çalışmanın aksine Haibel H ve ark.'nın (52) 20 aktif AS'li hastada yaptığı 24 haftalık çalışmada BASDAI değerinde anlamlı düzelme saptanmadı.

9. Anti-TNF- α tedavileri

Diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel

tutulmakta değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat IBH varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir. AS’de TNF inhibitöründen farklı bir biyolojik ajan kullanımını destekleyen kanıt yoktur (40, 53). İlerleyen bölümlerde daha detaylı anlatılacaktır.

2.1.11.3. Cerrahi tedavi

Hastalarda kalça eklemine tutulması ciddi özürllülüğe neden olabilir ve bu durumda total kalça protezi uygulanır. Vertebranın osteotomisi şiddetli spinal deformiteyi düzeltmek için uygulanmaktadır fakat risklidir. Ayrıca genel anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi girişimde servikal vertebranın fragilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeniyle entübasyon da dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (23).

2.2. LEPTİN

2.2.1.Tanım ve tarihçe

Leptin, enerji tüketimi, beslenme ve metabolizma gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip, çoğunlukla adipoz dokuda obezite geni (ob-gen) ürünü olarak üretilen ve 167 aminoasid içeren 16 kDa’luk sitokin benzeri bir peptiddir. Leptin adını Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden alır (2). VKİ ile dolaşımdaki serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur ve bu daha önce yapılan hayvan çalışmalarında gıda alımını azalttığı, enerji tüketimi ve kilo kaybını artırdığı gösterilmiştir (54,55).

Kennedy; 1953 yılında besin alımı ile vücut ağırlığı arasındaki lipostatik teoriyi açıklarken yağ dokusunun ürettiği bir hormonun varlığını ileri sürdü. 1959 yılında ise Hausberger genetik olarak obez (ob/ob) farelerin, normal (obez olmayan) farelerin kanında bulunan bir madde ile zayıfladığını gösterdi ki; bu çalışma ob/ob farelerin, normal farelerin kanında bulunan maddeyi üretilmediğini bu yüzden şışmanladığını belirtti (56).

Zhang; 1994 yılında yağ hücresi çalışmaları sonucunda Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve ob-gen yokluğunda farelerin ağırlığının iki katına çıktığını gösterdi (2).

2.2.2.Leptin sentezi ve reseptörleri

İnsan ve hayvan çalışmaları leptinin sentez ve salınımının fetal hayatta başladığını göstermiştir (57). Leptin başlıca adipoz doku olmakla birlikte bir miktar da plasenta,

pankreas, dalak, ince bağırsak, kolon, böbrekler, testisler, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenmektedir. Çoğunlukla da böbrekler yolu ile atılmaktadır (58).

Leptin reseptörü, 1996 yılında, leptine rezistans olduğu gösterilen farelerde 4.kromozomda bulunan Ob-R diabet (db) gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Yapısı sınıf I sitokin reseptörleri gibidir (59). Leptin reseptörleri Ob-Rb (uzun reseptörler) ve Ob-Ra (kısa reseptörler) olarak ikiye ayrılırlar. OB-Rb (uzun form) reseptörler, sinyal iletmeye kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince barsaklar, overler, testisler, hematopoetik hücreler, yağ dokusu ve daha birçok hücre ve dokuda bulunur. OB-Ra (kısa form) reseptörlerin sinyal iletiminde rolleri çok azdır. Bunlar, başlıca böbrek, akciğer, beyin kapillerleri ve plexus koroideusta bulunurlar ve muhtemelen leptinin merkezi sinir sistemine transportunda rol oynarlar (60). Leptinin ana etki mekanizması; birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan nöropeptit Y'nin (NPY) arkuat nükleus'tan ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir (61). Leptinin reseptörüne bağlanması, JAK-STAT kaskadının başlamasına ve hem reseptörde hem de reseptörle ilişkili janus kinazlarda farklılaşmayı indükler, yanıtlayıcı hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (62).

Ortamda yeterli miktarda leptin bulunmasına rağmen bazı durumlarda leptin direnci gelişir ki; bunun nedeni leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyonundaki bir bozukluktur. Ayrıca leptinin etkili olabilmesi için kan beyin bariyerini de geçmesi gerekmektedir. Geçişini sağlayan taşıyıcı fonksiyonlardaki bozukluk da leptin direncine neden olmaktadır (63).

2.2.3.Leptin, inflamasyon ve immün sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünette önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyarır (3).

Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin; gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu

olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (64).

Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Leptin yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır, eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır. Leptin-eksikliği veya leptin-reseptör-eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık etmektedir (65).

2.2.4. Leptin ve diğer sistemler

Biyolojik etkileri gıda alımının ve enerji tüketiminin artırılmasıdır. Bu etkileriyle leptin vücudun ağırlık kontrolünde önemlidir. Bu etkisini hipotalamusta ventromedial nükleusta, doyma merkezi üzerinden göstermektedir. Hipotalamik NP-Y nin sentez ve salınımı inhibe eder. Bu özelliği ile aşırı yemeyi ve kilo alımını azaltır (63).

Leptin hormonu eritropoetinin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini artırarak kan akımını stimüle eder. Leptin, trombosit agregasyonu ve tromboziste etkilidir (66).

Leptinin metabolik etkilerinin üreme ile olan ilişkisi son zamanlarda oldukça araştırılmıştır. Puberte öncesi serum leptin seviyesinin %50 arttığı ve pubertanın ardından tekrar düştüğü görülmüştür (63).

Leptin; kemik iliğindeki adipositlerden sekrete edilmekte ve hematopoezis, osteogeneziste destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir (67). Kemiklerin yeniden oluşumu ve iskelet homeostazisi, endokrin ve humoral faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Obezlerde, obezite oluşumu yıllarında daha yoğun kemik oluşmakta ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde kemik kaybı oranı daha yavaş olmaktadır. Leptin, kemik iliğindeki stromal hücrelerin osteoblastlara diferansiyasyonunda rol oynamaktadır. Aynı zamanda hipotalamik yol ile kemik oluşumunu inhibe edici yönde etki de göstermektedir (68).

2.3. PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER

2.3.1. İnterlökin-1 β

İnterlökin-1 (IL-1) primer olarak makrofajlar olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden salgılanır (36). IL-1 akut ve kronik inflamasyonun hem lokal hem de sistemik özelliklerinde rol oynar (69). Aynı genler tarafından kodlanan 2 ayrı moleküler formu vardır; IL-1 α ve IL-1 β . Aynı reseptöre aynı afinite ile bağlanırlar. Biyolojik aktiviteleri ve güçleri aynıdır. İkisi arasında sadece %26 aminoasit sırası benzerliği vardır. Monositler esas olarak IL-1 β yapar. Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğunluğu IL-1 β 'ya aittir (36). Matür IL-1 β ekstrasellüler olarak salgılanır ve IL-1'in proinflamatuvar etkilerinden sorumlu olduğuna inanılır (23).

2.3.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), mononükleer fagositler ve aktive Th 2 hücreleri ve diğer birçok hücre tarafından salgılanır. IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etkilere sahiptir. Hepatositlerde akut faz proteinlerinin yapımını, hipotalamusta ateş merkezini uyarır. B lenfositlerin büyümesini ve farklılaşmasını, immünoglobülin yapımını artırır. RA'da, tip B sinovyal hücrelerden kaynaklanan IL-6, sinovyal sıvıda bol miktarda bulunur ve antikorların, romatoid faktörlerin lokal yapımından sorumludur. T lenfositlerin aktivasyonunda kostimülatör olarak etki eder, sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırır (36). IL-6'nın AS'nin immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (69).

2.3.3. Tümör Nekrozis Faktör- α

Tümör Nekrozis Faktör- α esas olarak makrofajlar tarafından salgılanır ve gram (-) bakterilerin yaptığı septik şoktan esas sorumlu sitokindir (69). TNF- α 'nın doğal ve kazanılmış bağışıklık, apoptozis ve immün fonksiyon modülatörü, hücre regülasyonu ve farklılaşması gibi görevleri vardı. TNF- α reseptörünün konsantrasyonu TNF- α , IL-6 ve endotoksinler ile INF- γ ile artar. TNF- α ayrıca pankreas beta hücrelerine toksik etki yapar, monosit, makrofaj, B ve T lenfositleri olgunlaştırır, inflamatuvar hücrelerin damar adhezyonunu sağlar, polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, olgunlaştırır, IL-1, IL-2 ve IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır (70).

2.4. ANTİ TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA (ANTİ-TNF- α) TEDAVİSİ

Yapılan çalışmalarda ankilozan spondilit ve diğer SpA'larda TNF- α 'nın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum, AS'de TNF- α blokörlerinin kullanımına temel oluşturur (5). Günümüzde AS tedavisinde klinik kullanımda olan üç anti TNF- α ajanı bulunmaktadır. Bunlar kimerik anti-TNF olan Infliximab, solübl TNF-R bileşeni olan Etanercept ve insan anti-TNF antikoru olan Adalimumab'dır. Her üç ajan da TNF inhibitörü olmasına rağmen aralarında birtakım farklılıklar bulunmaktadır (6). AS'li hastalarda anti TNF tedavi kullanımı için ASAS 2010 güncellenmiş önerilerini yayınlamıştır. Tablo 5.'de gösterilmiştir (53).

Tablo 5. AS'li hastalarda anti TNF tedavi kullanımında ASAS 2010 güncellenmiş önerileri (53).

1. Hasta seçimi
a. Tanı: hastalar AS için modifiye New York kriterlerini veya aksiyel SpA için ASAS kriterlerini sağlamalıdır.
b. Hastalık aktivitesi: ≥ 4 hafta aktive hastalık, BASDAI ≥ 4 ve pozitif uzman görüşü
c. Tedavi başarısızlığı: Bütün hastalar en az 2 NSAİİ yeterli tedavi almalıdır. Yeterli tedavi kontraendikasyon olmaksızın tolere edilebilen antiinflamatuvar dozda veya önerilen maksimum dozda 4 haftadan daha fazla süre en az 2 NSAİİ kullanmış olmalıdır.
d. Aksiyel tutulum başlangıçlı olanlar anti TNF tedavisi başlamadan önce DMARD tedavisi almak zorunda değildir.
e. Semptomatik periferik artriti olan hastalar en az bir lokal steroid enjeksiyonuna yetersiz cevap ve DMARD'la tercihen sülfasalazin ile yeterli tedavi almış olmalıdır.
f. Semptomatik enteziti olan hastalarda lokal tedaviye başarısızlık olmalıdır.
2. Hastalık değerlendirmesi
Günlük pratik için ASAS çekirdek set ve BASDAI
3. Yanıtın değerlendirilmesi
a. Yanıt kriterleri: BASDAI de %50 rölatif değişiklik ya da mutlak 2 birim değişiklik ve devam edilmesi için uzman görüşü
b. Değerlendirme zamanı: Tedaviden en az 12 hafta sonra

2.4.1. İnfliksimab

İnfliksimab, kimerik formda TNF bağlayan bölgesi fare geri kalan kısmı insan kökenli monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek duyarlılık ve özgüllükle bağlanır ve intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır (6). Aktif hastalığı olan 279 AS'li hastada yapılan plasebo ile İnfliksimab'ın karşılaştırıldığı ASSERT çalışmasında ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde iyileşme gözlemlendi (71).

2.4.2. Etanercept

Etanercept, iki adet insan p75 TNF reseptörünün insan IgG1'nin kristalize olabilen Fc parçasına bağlanmasıyla oluşur. Oluşan molekül, hem TNF- α 'yı hem de daha önceden TNF- β olarak bilinen lenfotoksin- α 'yı yüksek affinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solübl TNF reseptörüdür. Etanerceptin bu dimerik yapısı TNF- α 'nın indüklediği proinflatuar yanıtı engellemiş olur (6). Optimal doz haftada 2 kez 25 mg sübkutan olarak uygulanır.

2.4.3. Adalimumab

Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNF- α 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affinitede bağlanarak TNF- α 'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur. Optimal doz iki haftada bir 40 mg sc olarak uygulanır, düşük klirens sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır (6).

Tablo 6. Anti TNF tedavi kontraendikasyonları (72).

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Hamile ya da emziren kadın hasta2. Aktif enfeksiyon3. Yüksek enfeksiyon riski olan durumlar<ol style="list-style-type: none">a) Kronik bacak ülserib) Önceki tüberküloz öyküsüc) Geçmiş bir yıl içindeki septik artrit öyküsüd) Geçmiş bir yıl içinde protez enfeksiyon öyküsüe) Devamlı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsüf) Daimi idrar sondası4. Lupus ve multiple skleroz5. Malignite ve premalignite |
|--|

Anti-TNF Tedavisi Yan Etkileri;

1. Enfeksiyonlar
2. Malignite
3. Hematolojik bozukluklar
4. Demiyelinize edici bozukluklar
5. Otoantikor/Otoimmünite gelişimi
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. İnfüzyon ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı almış toplam 70 hasta; 30'u anti TNF endikasyonu olan ve SGK uygulama planına göre anti TNF tedavi alması planlanan TNF grubu ve 40'ı da anti TNF uygulanmayacak (anti TNF endikasyonu olmayan veya endikasyon olduğu halde kontraendikasyon nedeni ile kullanılamayan) kontrol grubu olmak üzere çalışmaya iki grup dahil edildi. TNF grubundaki hastaların 14'üne İnfliksımab, 16'sına Etanercept tedavisi başlandı. İnfliksımab grubundaki hastalara 3 mg/kg'dan 0.,2. ve 6. haftada ve 8 haftada bir iv. infüzyon şeklinde, Etanercept grubuna ise 25 mg/haftada 2 kez sc. şeklinde olmak üzere Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon servisinde uygulandı.

Tüm gruplar 3 ay sonra tekrar değerlendirildi. Çalışma öncesi bütün hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, onam formu dolduruldu. Çalışma; Helsinki bildirgesine göre yürütüldü, 2010-11 nolu etik kurul onayı alındı, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (Proje No:TSU-10-3042).

Malignitesi, aktif enfeksiyonu, diğer inflamatuvar hastalığı, Diabetes Mellitusu (DM), Cushing hastalığı ve Tiroid hastalıkları gibi endokrin hastalığı olanlar, aktif karaciğer ve böbrek rahatsızlığı olanlar, VKİ >30 kg kilogram/ metre² olanlar, son 3 aydır steroid tedavisi alanlar ve periferik eklem tutulumu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaş, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç yaşları, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, sabah tutukluluğu süresi, periferik eklem tutulumları ve ekstraartiküler bulgular yönünden sorgulandı. VKİ değeri, vücut ağırlığı/boy²

(kilogram/metre²) formülü uygulanarak hesaplandı. Çalışmada kullanılan klinik değerlendirme metodları aşağıdaki gibi belirlendi.

1. Ağrının değerlendirilmesi: Vizüel Analog Skala (VAS): Tüm olgularda ağrı 0'dan 100'e kadar işaretlenmiş VAS ile değerlendirildi. Hastalardan hiç ağrı hissetmediği zamanı 0, hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının olduğu zamanı ise 100 olduğunu düşünerek, 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretleyerek ağrılarının şiddetini değerlendirmeleri istendi.

VAS Ağrı Skoru (son iki gün)

(0) _____ (100)

2.Sabah tutukluğu: Hastalardan “Geçen hafta sabah uyandığınızdan itibaren tutukluğunuz ne kadar sürdü?” sorusuna cevap vermeleri istendi ve dakika olarak kaydedildi.

3. BASDAI: Hastaların klinik olarak hastalık aktivitelerini değerlendirmek için; Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI) kullanıldı (tablo7). Bu indeks hastalık aktivitesi ile ilgili 6 soru içermektedir ve bunlar yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluluğundan oluşmaktadır (73).

Hastaların geçen haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplandırmaları, çizgi üzerinde uygun bir noktayı işaretlemeleri istendi. Başlangıç ve bitişinde "yok-çok şiddetli" kelimeleri ile ifade edilmiş olan; ilk 5 sorunun 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Son soru, sabah tutukluğunun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesidir, sabah tutukluğunun süresi ile ilgili olan soru çeyrek saatlere ayrılmış bir çizgi üzerindeydi. Maksimum süre 2 saate göre belirlenmişti. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor sağlandı.

Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu. Ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi (0-10). BASDAI $\geq$ 4 hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilir.

Tablo7. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (BASDAI)

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.	
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	
yok	çok şiddetli
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
4. Dokunmaya veya basıya hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?	
0 _____ 10	
yok	çok şiddetli
6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?	
0 _____ 2	
yok	2 saat veya daha fazla saat

4. Fizik muayene: Hastaların tragus-duvar mesafesi, occiput-duvar mesafesi, çene–sternum mesafesi, göğüs expansiyonu, modifiye lomber schober, yer parmak mesafesi, intermalleolar mesafe ve lateral fleksiyon mesafesi ölçümleri yapıldı.

5. Laboratuvar değerlendirme: Laboratuvar alışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde biyokimya ve seroloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan bir gün önce saat 24:00'dan sonra a kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH, CRP, biyokimya parametreleri çalışıldı. Leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α için hastalardan alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde olunan serumlar 2 cc'lik epandorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C'de Sanyo -Japan buzdolabında saklandı. Tam kan sayımı Sysmex XT-2000i -Japan cihazında empetans yöntemiyle ölçüldü. ESH vacutainer sedimentasyon tüpünde Therma-Spain cihazı ile spektrofotometri metodu ile bir saatlik değerlendirmeye alındı. Kan biyokimyasal lmleri Olympus AU2700-Japan otoanalizöründe Olympus kiti kullanılarak çalışıldı. CRP lmleri; 40 Dade Behring-Germany firmasının kitiyle nefelometrik sistemle çalışıldı. Daha önce alınıp dondurulmuş serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra serum IL-1 β ve IL-6 düzeyi tespiti için Orgenium marka ELİSA Kit  kullanılarak çalışıldı. Serum TNF- α ve leptin seviyesi Diosurce marka human ELİSA kit  kullanılarak çalışıldı. Bütün gruplara form dolduruldu, aynı ölçümler ve tetkikler yapıldı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme SPSS (15.0) for windows programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen (Nicel) verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler $X \pm SD$ olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki fark Student t testi kullanılarak bakıldı. İki zaman arasındaki farka ise Paired t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ise medyan (min-maks) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. İki zaman arasındaki farka ise Wilcoxon Signed testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uyan iki değişken arasındaki korelasyon Pearson korelasyonu hesaplanarak bakıldı, normal dağılıma uymayan değişkenler içinse Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak bakıldı. Nitel veriler ise % olarak tanımlandı. İstatiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1984 Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanılı, 30'u aktivasyon döneminde olup anti TNF tedavi endikasyonu ile anti TNF tedavi alan TNF grubu, 40'ı da anti TNF uygulanmayacak (anti TNF endikasyonu olmayan veya endikasyon olduğu halde kontraendikasyon nedeni ile kullanılamayan) kontrol grubu olmak üzere toplam 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol ve TNF gruplarının temel özellikleri ve laboratuvar sonuçları aşağıda sunulmaktadır.

Çalışmaya, AS tanısı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipte olup kontrol amacı ile başvuran ardı sıra gelen hastalar dahil edildi. Hastaların hiçbirinde periferik eklem tutulumu yoktu. Çalışmaya alınan TNF grubundaki 30 hastanın; 23'ü erkek (%76,6), 7'si kadındı (%23,4). Kontrol grubundaki 40 hastanın ise 31'i erkek (%77,5), 9'u kadındı (%22,5). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki 40 hastanın yaş ortalaması $37,2\pm11,6$ yıl, TNF grubundaki 30 hastanın yaş ortalaması $35,1\pm9,6$ yıl idi. TNF ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunun ortalama VKİ $24,7\pm3,4$ kg/m², TNF grubunun ortalama VKİ $24,2\pm3,9$ kg/m² bulundu. TNF ve kontrol grubunun VKİ karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TNF ve kontrol grubunun yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ özellikleri tablo 8'de sunulmaktadır.

Tablo 8. Kontrol ve TNF grubunun temel özellikleri.

	KONTROL n: 40 X±SD	TNF n: 30 X±SD	t	p
YAŞ (yıl)	37,2 ± 11,6	35,1 ± 9,6	0,7	0,43
BOY(m)	1,71 ± 0,1	1,69 ± 0,8	0,7	0,47
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	74,2 ± 14,3	70,8 ± 13,3	1,0	0,30
VKI (kg/m²)	24,7 ± 3,4	24,2 ± 3,9	0,6	0,53

Leptin ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (r:0,45, p<0,001).

TNF ve kontrol grubu, ilaç alımı açısından değerlendirildiğinde bütün hastalar NSAII alıyordu, steroid tedavisi alanlar ise çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundaki hastaların yarısı NSAII, diğer yarısı ise NSAII+DMARD tedavisi alıyordu. TNF grubunda ise hastaların 14'üne İnfliksımab, 16'sına ise Etanercept tedavisi başlandı. TNF ve kontrol grubunun ilaç kullanım durumları tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9. Kontrol ve hasta grubunda ilaç kullanım durumları.

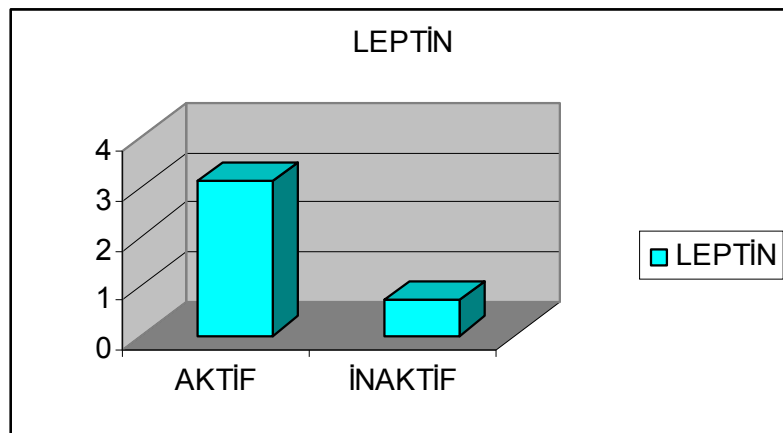
GRUP	İLAÇ	n	%
KONTROL n:40	NSAII	20	50
	NSAII+DMARD	20	50
TNF n:30	ETANERCEPT+NSAII	16	53,4
	İNFLİKSİMAB+NSAII	14	46,6

Kontrol grubundaki hastaların ilaç alımına göre başlangıç leptin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunun ilaç alımına göre başlangıç leptin düzeyinin karşılaştırılması tablo 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10. Kontrol grubunda ilaç alımına göre başlangıç leptin düzeyinin karşılaştırılması.

KONTROL GRUBU	NSAİİ n: 20 Medyan(Min-Max)	NSAİİ+DMARD n: 20 Medyan(Min-Max)	p
LEPTİN(ng/ml)	0,7 (0,01-31,3)	1,3 (0,05-10,6)	0,16

Kontrol grubundaki hastaların BASDAI değerine göre <4 ve ≥ 4 olmak üzere sırasıyla inaktif ve aktif olarak sınıflandırıldığında 27'si (%67,5) inaktif grupta, 13'ü (%32,5) ise aktif grupta idi. Her iki subgroup IL-1 β , IL-6 ve TNF- α açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Fakat leptin düzeyi aktif grupta inaktif gruba göre daha yüksek olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).



Şekil 3. Kontrol grubunda aktif ve inaktif grupta medyan leptin değerleri

Kontrol grubunda başlangıç BASDAI değerine göre aktif-inaktif subgroupları arasında IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırılması tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo 11. Kontrol grubunda başlangıç BASDAI değerine göre aktif-inaktif grup arasında IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırılması.

KONTROL	İNAKTİF	AKTİF	p
	BASDAI<4	BASDAI $\geq$ 4	
	n:27 Medyan(Min-Max)	n:13 Medyan(Min-Max)	
IL1 β (pg/ml)	17,8 (10,2-403,0)	18,2 (12,5-44,3)	0,95
IL6(pg/ml)	12,4(2,2-141,6)	6,1 (2,2-55,0)	0,12
TNF α (pg/ml)	10,9 (3,3-52,0)	8,9 (2,2-373,9)	0,47
LEPTİN(ng/ml)	0,7 (0,01-5,2)	3,1 (0,1-31,3)	0,001

Kontrol grubundaki hastaların başlangıç ve 3 ay sonraki IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerleri açısından karşılaştırıldığında başlangıça göre IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptinde artış gözlemlendi ve sadece TNF- α hariç, diğerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Kontrol grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırması tablo 12’de sunulmaktadır.

Tablo 12. Kontrol grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırması.

KONTROL	BAŞLANGIÇ	3 AY SONRA	p
	Medyan(Min-Max)	Medyan(Min-Max)	
IL1 β (pg/ml)	18,0 (10,2-403,0)	33,9 (14,4-418,6)	0,001
IL6(pg/ml)	9,6 (2,2-141,6)	12,1 (1,8-459,1)	0,01
TNF α (pg/ml)	9,9 (2,2-373,9)	11,4 (2,8-118,1)	0,21
LEPTİN(ng/ml)	0,9 (0,01-31,3)	2,0 (0,01-41,7)	0,001

Kontrol grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP ve BASDAI ilişkisi değerlendirildiğinde leptin ile CRP arasında negatif yönde ilişki, BASDAI ile ise pozitif

yönde ilişki mevcuttu, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$). Kontrol grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP, BASDAI ilişkisi tablo 13’de sunulmaktadır.

Tablo 13. Kontrol grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP, BASDAI ilişkisi.

	n	r	p
ESH (mm/h)	40	-0,08	0,58
CRP (mg/l)	40	-0,34	0,02
BASDAI	40	0,39	0,01

Kontrol grubunda başlangıç IL-1 β ile IL-6 ve TNF- α korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p < 0,001$, $r:0,61$; $p < 0,05$, $r:0,33$). IL-6 ile CRP, ESH ve TNF- α korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p < 0,05$, $r:0,39$; $p < 0,05$, $r:0,31$; $p < 0,05$, $r:0,46$). CRP ile ESH ve TNF- α korelasyonuna bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p < 0,001$, $r:0,61$; $p < 0,05$, $r:0,35$). BASDAI’nin ise ESH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu mevcuttu ($p < 0,05$, $r:0,32$).

3 ay sonra tekrar kontrol grubunda leptin ile BASDAI, CRP ve ESH’nin ilişkisine bakıldığında mevcut korelasyonların devam etmediği görüldü. Kontrol grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI arasındaki ilişki tablo 14’de sunulmaktadır.

Tablo 14. Kontrol grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI arasındaki ilişki.

	n	r	p
ESH(mm/h)	40	-0,17	0,29
CRP(mg/l)	40	-0,29	0,06
BASDAI	40	0,13	0,42

Kontrol grubunda başlangıç ile 3 ay sonraki BASDAI, CRP, ESH ve leptin karşılaştırıldığında başlangıça göre BASDAI, CRP ve ESH’de azalma, leptinde ise artma olduğu ve istatistiksel olarakta anlamlı oldukları gözlemlendi (tablo 15).

Tablo 15. Kontrol grubunda başlangıç ile 3 ay sonraki BASDAI, CRP, ESH ve leptinin karşılaştırılması.

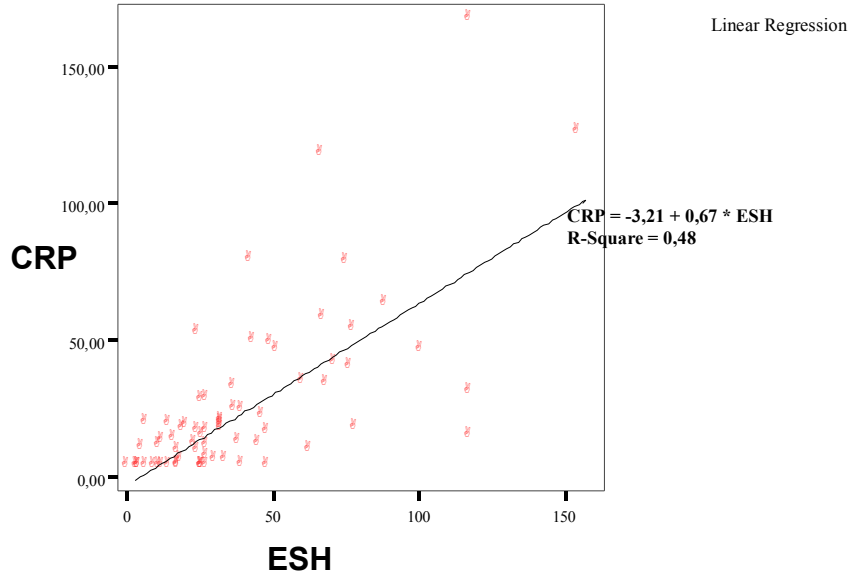
		BAŞLANGIÇ	3 AY SONRA	P
		n: 40	n: 40	
BASDAI	(X±SD)	3,4 ± 1,8	2,7 ± 1,3	0,008
CRP(mg/l)	Medyan(Min-Max)	7,4(3,2-166,0)	5,3(3,2-45,1)	0,03
ESH(mm/h)	Medyan(Min-Max)	29,0 (3-120)	22,5 (6-75)	0,01
LEPTİN(ng/ml)	Medyan(Min-Max)	0,9 (0,01-31,3)	2,04 (0,01-41,7)	0,001

TNF grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP ve BASDAI ilişkisine bakıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). TNF grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP ve BASDAI korelasyonu tablo 16’da gösterildi.

Tablo 16. TNF grubunda başlangıç leptin ile ESH, CRP ve BASDAI korelasyonu.

	n	r	p
ESH(mm/h)	30	-0,14	0,44
CRP(mg/l)	30	-0,23	0,21
BASDAI	30	0,05	0,79

TNF grubunda başlangıçta ESH ve CRP ilişkisine bakıldığında pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r:0,61$, $p<0,001$).



Şekil 4. TNF grubunda başlangıç ESH ve CRP'nin ilişkisi.

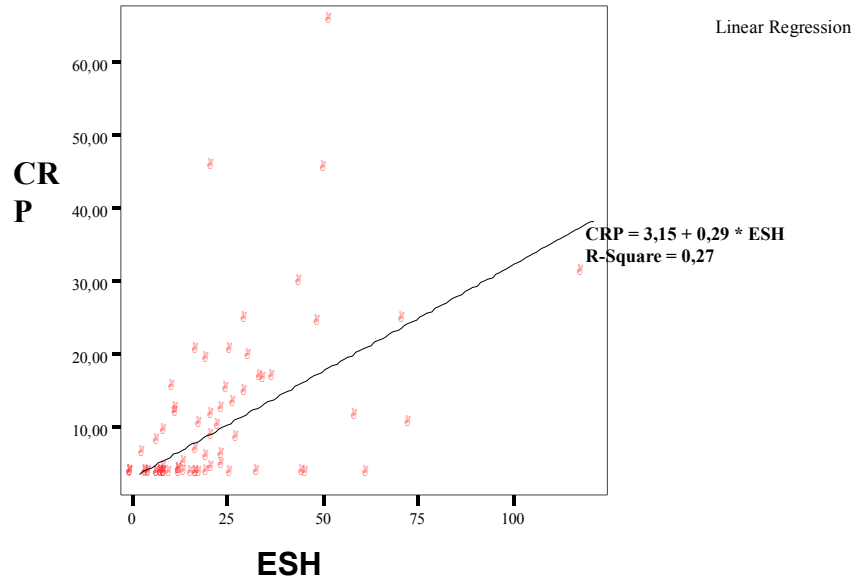
TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP ve BASDAI ilişkisine bakıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

TNF grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI korelasyonu tablo 17'de sunulmaktadır.

Tablo 17. TNF grubunda 3 ay sonraki leptin ile ESH, CRP, BASDAI korelasyonu.

	n	r	p
ESH(mm/h)	30	-0,02	0,88
CRP(mg/l)	30	-0,22	0,23
BASDAI	30	-0,02	0,88

TNF grubunda 3 ay sonraki CRP ile ESH korelasyonuna bakıldığında pozitif yönde ilişki saptandı ($r:0,62$, $p<0,001$).



Şekil 5. TNF grubunda 3 ay sonraki ESH ve CRP'nin ilişkisi

TNF grubunda başlangıç BASDAI ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH korelasyonuna bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 18'da gösterildi.

Tablo 18. TNF grubunda başlangıç BASDAI ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH'nin korelasyonu.

	n	r	p
ESH(mm/h)	30	0,33	0,07
CRP(mg/l)	30	0,04	0,82
IL1β (pg/ml)	30	0,27	0,14
IL6(pg/ml)	30	0,06	0,73
TNF α (pg/ml)	30	0,31	0,08
LEPTİN(ng/ml)	30	-0,13	0,46

TNF grubunda başlangıç IL-1 β ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r:0,62$, $p< 0,001$).

TNF grubunda 3 ay sonraki BASDAI ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH'nin korelasyonuna bakıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 19'de gösterildi.

Tablo 19. TNF grubunda 3 ay sonraki BASDAI ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH'nin korelasyonu.

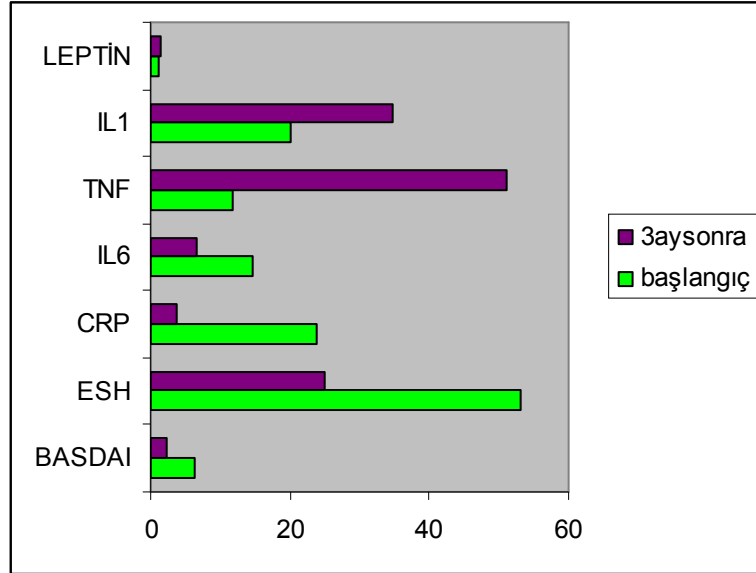
	n	r	p
ESH(mm/h)	30	-0,18	0,33
CRP(mg/l)	30	0,21	0,24
IL1β (pg/ml)	30	-0,33	0,06
IL6(pg/ml)	30	-0,35	0,05
TNF α (pg/ml)	30	0,28	0,12
LEPTİN(ng/ml)	30	-0,02	0,88

TNF grubunda 3 ay sonraki IL-1 β ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($r:0,57$, $p< 0,001$).

TNF grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki leptin, BASDAI, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP ve ESH'nin karşılaştırılmasında başlangıça göre BASDAI, IL-6, CRP, ve ESH'de azalma olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p< 0,05$). Bunun aksine başlangıça göre IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde artma gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p< 0,05$), (şekil 6). Leptin de ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Tablo 20'de sunulmaktadır.

Tablo 20. TNF grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki leptin, BASDAI, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP ve ESH'nin karşılaştırılması.

		BAŞLANGIÇ	3 AY SONRA	p
		n:30	n:30	
BASDAI	(X$\pm$SD)	6,3 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,2	0,001
ESH(mm/h)	(X$\pm$SD)	53,2 $\pm$ 33,3	25,1 $\pm$ 25,3	0,001
IL1β(pg/ml)	Medyan(Min-Max)	20,1(10,5-411,0)	34,8(21,0-424,4)	0,004
IL6(pg/ml)	Medyan(Min-Max)	14,5 (1,8-803,2)	6,5 (1,8-262,3)	0,01
TNF α (pg/ml)	Medyan(Min-Max)	11,7 (4,1-332,0)	51,0 (6,3-158,7)	0,001
LEPTİN(ng/ml)	Medyan(Min-Max)	1,03 (0,01-76,0)	1,5 (0,01-20,0)	0,31
CRP(mg/l)	Medyan(Min-Max)	23,7 (3,4-125,0)	3,8 (3,2-65,1)	0,001



Şekil 6. TNF grubunda başlangıç ve 3 ay sonraki leptin, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP, ESH ve BASDAI

TNF grubunda İnflksimab ve Etanercept tedavisi öncesinde leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tablo 21’de sunulmaktadır.

Tablo 21. TNF grubunda İnflksimab ve Etanercept tedavisi öncesinde leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α karşılaştırılması.

	ETANERCEPT	İNFLİKSİMAB	
	n:16	n:14	p
	Medyan(Min-Max)	Medyan(Min-Max)	
IL1 β (pg/ml)	20,1 (10,5-411,0)	20,3 (13,2-144,1)	0,88
IL6 (pg/ml)	22,3 (1,8-803,2)	13,2 (3,3-538,8)	0,66
TNF α (pg/ml)	11,8 (5,4-332,0)	10,0 (4,1-25,6)	0,33
LEPTİN(ng/ml)	1,4 (0,16-76,0)	0,5 (0,01-9,5)	0,16

TNF grubunda Etanercept ve İnflksimab tedavisinden 3 ay sonraki leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α karşılaştırıldığında Etanercept grubuna göre İnflksimab grubunda TNF- α ’da artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p< 0,05$). Leptin, IL-1 β ve IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (tablo 22).

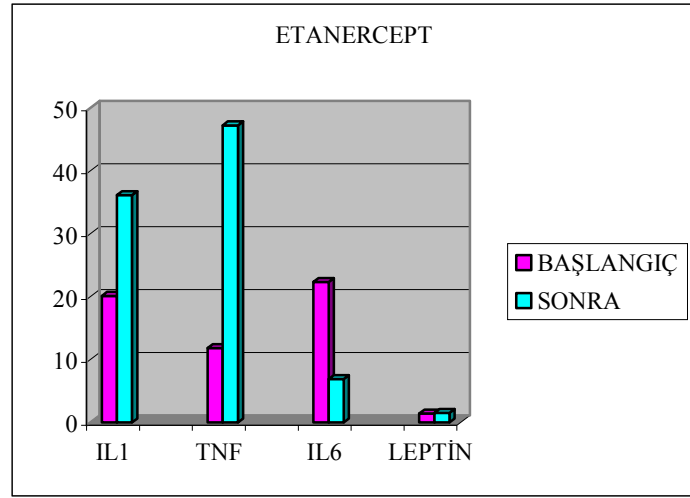
Tablo 22. TNF grubunda Etanercept ve İnflksimab tedavisinden 3 ay sonraki Leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α karşılaştırılması.

	ETANERCEPT	İNFLİKSİMAB	
	n:16	n:14	p
	Medyan(Min-Max)	Medyan(Min-Max)	
IL1 β (pg/ml)	36,1 (21,1-424,4)	34,0 (21,0-136,6)	0,99
IL6 (pg/ml)	6,9 (2,9-262,3)	6,2 (1,8-201,6)	0,60
TNF α (pg/ml)	47,2 (7,4-98,0)	75,8 (6,3-158,7)	0,04
LEPTİN(ng/ml)	1,5 (0,01-13,7)	1,6 (0,01-20,0)	0,90

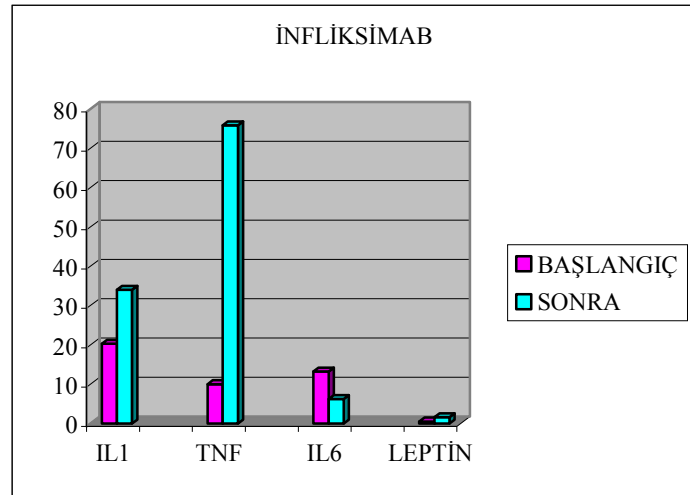
TNF grubunda Etanercept ve İnfliksımab tedavisinden önce ve 3 ay sonrası IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin karşılaştırıldığında Etanercept grubunda IL-1 β ve TNF- α değerlerinin arttığı, IL6'nın ise azaldığı ve istatistiksel olarak da anlamlı oldukları gözlemlendi ($p<0,05$). Leptin de ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$), (şekil7). İnfliksımab tedavisinden sonra ise leptin ve TNF- α 'nin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlemlendi ($p< 0,05$), (şekil 8) IL-1 β ve IL-6'da ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (tablo 23).

Tablo 23. TNF grubunda Etanercept ve İnfliksımab tedavisinden önce ve 3 ay sonrasındaki IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptinin karşılaştırılması.

		BAŞLANGIÇ Medyan(Min-Max)	3 AY SONRA Medyan(Min-Max)	p
ETANERCEPT	IL1β (pg/ml)	20,1 (10,5-411,0)	36,1 (21,1-424,4)	0,007
	IL6(pg/ml)	22,3 (1,8-803,2)	6,9 (2,9-262,3)	0,02
	TNF α (pg/ml)	11,8 (5,4-332,0)	47,2 (7,4-98,0)	0,007
	LEPTİN(ng/ml)	1,4 (0,16-76,0)	1,5 (0,01-13,7)	0,64
İNFLİKSİMAB	IL1β (pg/ml)	20,3 (13,2-144,1)	34,0 (21,0-136,6)	0,17
	IL6(pg/ml)	13,2 (3,3-538,8)	6,2 (1,8-201,6)	0,22
	TNF α (pg/ml)	10,0 (4,1-25,6)	75,8 (6,3-158,7)	0,002
	LEPTİN(ng/ml)	0,5 (0,01-9,5)	1,6 (0,01-20,0)	0,02



Şekil 7. Etanercept tedavisi öncesi ve sonrası IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve Leptin düzeyleri



Şekil 8. İnfliksimab tedavisi öncesi ve sonrası IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve Leptin düzeyleri

TNF grubunda başlangıç leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α korelasyonuna ilaç subgrupları arasında bakıldığında Etanercept grubunda leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α arasında negatif korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). İnfliksimab grubunda ise leptin ile IL-1 β ve IL-6 arasında pozitif korelasyon, TNF α ile de negatif korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görülmektedir ($p>0,05$). Tablo 24’de sunulmaktadır.

Tablo 24. TNF grubunda başlangıç leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α korelasyonu

	PARAMETRE	n	r	p
ETANERCEPT	IL1β (pg/ml)	16	-0,13	0,62
	IL6(pg/ml)	16	-0,02	0,94
	TNF α (pg/ml)	16	-0,07	0,77
İNFLİKSİMAB	IL1β (pg/ml)	14	0,03	0,92
	IL6(pg/ml)	14	0,10	0,73
	TNF α (pg/ml)	14	-0,42	0,13

TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α korelasyonuna bakıldığında ise Etanercept grubunda leptinle IL-6 arasındaki negatif korelasyonun devam ettiği ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, IL-1 β ve TNF- α 'da ise pozitif korelasyonun olduğu ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

İnfliksımab grubunda ise leptinle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α korelasyonu

	PARAMETRE	n	r	p
ETANERCEPT	IL1β (pg/ml)	16	0,001	0,99
	IL6(pg/ml)	16	-0,05	0,82
	TNF(pg/ml)	16	0,51	0,85
İNFLİKSİMAB	IL1β (pg/ml)	14	-0,06	0,81
	IL6(pg/ml)	14	0,003	0,99
	TNF(pg/ml)	14	0,31	0,27

TNF grubunda her iki subgrupta da başlangıçta IL-1 β ile IL-6 arasında korelasyon olmadığı fakat 3 ay sonra subgruplar arasında her iki subgrupta da IL-1 β ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Etanercept grubu r:0,9, p< 0,001 İnfliksımab grubu r:0,6, p<0,05).

TNF grubunda başlangıç leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonuna ilaç subgruplarında bakıldığında Etanercept grubunda leptin ile BASDAI, ESH ve CRP arasında negatif korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05). İnfliksımab grubunda ise leptin ile BASDAI ve ESH arasında pozitif korelasyon, CRP ile arasında negatif korelasyon olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05), (tablo 26).

Tablo 26. TNF grubunda başlangıç leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonu

	PARAMETRE	n	r	p
ETANERCEPT	BASDAI	16	-0,2	0,45
	ESH(mm/h)	16	-0,2	0,42
	CRP(mg/l)	16	-0,1	0,68
İNFLİKSİMAB	BASDAI	14	0,18	0,53
	ESH(mm/h)	14	0,22	0,44
	CRP(mg/l)	14	-0,22	0,43

TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonu ilaç subgrupları arasında bakıldığında Etanercept grubunda BASDAI ve CRP'deki negatif korelasyonun devam ettiği, ESH'de ise pozitif korelasyonun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görüldü (p>0,05). İnfliksımab grubunda ESH ve CRP'de negatif korelasyon, BASDAI'de ise pozitif korelasyonun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görüldü (p>0,05), (tablo 27).

Tablo 27. TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonraki leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonu

	PARAMETRE	n	r	p
ETANERCEPT	BASDAI	16	-0,09	0,72
	ESH(mm/h)	16	0,05	0,83
	CRP(mg/l)	16	-0,30	0,24
İNFLİKSİMAB	BASDAI	14	0,09	0,75
	ESH(mm/h)	14	-0,03	0,90
	CRP(mg/l)	14	-0,23	0,42

Kontrol grubu ile TNF grubunun başlangıçta ESH, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerleri karşılaştırıldığında ESH ve CRP'nin TNF grubunda arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). 3 ay sonra her iki grup karşılaştırıldığında TNF grubunda IL-6 düzeyinin azaldığı, TNF- α 'nin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlemlendi ($p < 0,05$). ESH, CRP, IL-1 β ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$), (tablo 28).

Tablo 28. Kontrol grubu ile TNF grubunun başlangıç ve 3 ay sonraki ESH, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinin karşılaştırılması.

		KONTROL n:40 Medyan(Min-Max)	TNF n:30 Medyan(Min-Max)	p
BAŞLANGIÇ	ESH(mm/h)	29,0 (3-120)	47 (9-157)	0,004
	CRP(mg/l)	7,4 (3,2-166,0)	23,7 (3,4-125,0)	0,001
	IL1β (pg/ml)	18,0 (10,2-403,0)	20,1 (10,5-411,0)	0,15
	IL6(pg/ml)	9,6 (2,2-141,6)	14,5 (1,8-803,2)	0,05
	TNF α (pg/ml)	9,9 (2,2-373,9)	11,7 (4,1-332,0)	0,69
	LEPTİN(ng/ml)	0,9 (0,001-31,3)	1,0 (0,01-76,0)	0,70
3 AY SONRA	ESH(mm/h)	22,5 (6-75)	17 (2-120)	0,26
	CRP(mg/l)	5,3 (3,2-45,1)	3,8 (3,2-65,1)	0,68
	IL1β (pg/ml)	33,9 (14,4-418,6)	34,8 (21,0-424,4)	0,97
	IL6(pg/ml)	12,0 (1,8-459,1)	6,5 (1,8-262,3)	0,04
	TNF α (pg/ml)	11,4 (2,8-118,0)	51,0 (6,3-158,7)	0,001
	LEPTİN(ng/ml)	2,0 (0,01-41,7)	1,5 (0,01-20,0)	0,52

5.TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, HLA-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Günümüzde AS'nin patogenezi ile ilgili araştırmalar; başlatıcı faktörlerin tanımlanması, hastalığın seyrinde gelişen olaylar inflamasyon mediatörleri ve hastalığın seyrinin düzenleyicileri üzerine yoğunlaşmıştır (6).

Literatürde Ankilozan spondilitte serum sitokinleri ile ilgili daha önce yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların çoğunda SpA'da ve AS'de serum IL-1 düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla anlamlı farklılık olmadığı ve hastalık aktivite parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (4, 69, 74, 75).

Diğerlerinin aksine Vazquez-Del Mercado ve ark.(76) ise AS'li hastalar sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek IL-1 β düzeyleri olduğunu göstermişlerdir; ancak IL-1 β düzeyleri ile BASDAI ve BASMI arasında herhangi bir korelasyon olduğunu saptayamamışlardır.

Bu çalışmada ise aktivite açısından bakıldığında aktif ile inaktif kontrol grubu arasında IL-1 β açısından daha önceki çalışmaları destekler nitelikte anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunun genelinde ise IL-1 ile IL-6 ve TNF- α arasında korelasyon olduğu, BASDAI ile olmadığı görüldü.

Ankilozan spondilitin immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülen IL6; mononükleer fagositler, aktive Th 2 hücreleri ve diğer birçok hücre tarafından salgılanır (69). IL-6'nın değerlendirildiği çalışmalarda; Tutuncu ve ark.(77) AS'li hastaların büyük çoğunluğunda (%86) dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Ancak IL-6 düzeyleri ile CRP ve ESH arasında herhangi bir ilişki saptayamamışlardır.

IL-6'nın AS'de akut faz proteinlerine göre daha sensitif bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır.

Claudepierre ve ark.'da (78) SpA'li hastalarda serum IL-6 düzeyleri ile ESR arasında ilişki olduğunu, Bal ve ark.'da (69) IL-6 ile CRP arasında bir ilişki olduğunu saptamışlar. Gratacos ve ark. (4) ise her iki çalışmayı da destekler nitelikte IL-6 düzeyleri ile ESH ve CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu saptamışlar ve IL-6'nın büyük olasılıkla AS'li hastalarda hastalık aktivite parametresi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada ise aktif ile inaktif kontrol grupları IL-6 açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanmadı. Ancak kontrol grubunun genelinde IL-6 değerleri ile CRP, ESH, TNF- α ve IL-1 arasında Gratacos ve ark.'nı destekler nitelikte pozitif korelasyon saptandı.

Ankilozan spondilit'li hastalarda TNF- α ile yapılan çalışmalarda özellikle erken aktif hastalık döneminde hastaların sakroiliak eklemlerinde TNF- α tespit edilmiş ve serum TNF- α düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak bulunmuştur (4, 69, 74). Diğer taraftan Claudepierre ve ark. (78) ise TNF- α düzeylerinin klinik semptomların varlığı veya yokluğuna göre istatistiksel olarak farklılık olmadığını saptamışlardır.

Sonel ve ark. (75) ise SpA'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek TNF- α düzeyleri elde etmişler; ancak aktif ile inaktif kontrol grupları arasında farklılık saptamamışlardır.

Vazquez-Del Mercado ve ark. (76) ise AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında TNF- α düzeylerinde farklılık olmadığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada ise TNF- α 'nın aktivite göstergesi olabilme potansiyeli aktif ile inaktif kontrol grubu hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat genel kontrol grubu değerlendirildiğinde TNF- α ile IL-1 β , IL-6 ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandı.

Ankilozan spondilit tanı ve izleminde ESH ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESH ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAİİ tedavisi ile indüklenen değişim sensitivitelerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı, laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir. RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal

hastalıklarla karşılaştırıldığında, akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda, akut faz reaktanları periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (79). Bu çalışmada ise kontrol grubunda ESH ile CRP ve BASDAI arasında pozitif korelasyon, TNF grubunda da yine aynı şekilde hem başlangıçta hem de tedavi sonrasında ESH ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ki; bu ESH ve CRP'nin hastalığın seyrinde ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklere bağlı yükseldiğini desteklemektedir.

Sonuç olarak; AS'de aktiviteyi değerlendirmede klinik bulgular ile laboratuvar tetkikler arasında uyumsuzluk olabilmektedir, bu da tedaviyi belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sorun oluşturmaktadır. Bu sonuçların izlem çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Ankilozan spondilit ve diğer SpA'larda TNF- α 'nın serumda ve sakroiliak eklemden artmış ekspresyonunun gösterilmesi ile AS'de TNF- α inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (5).

Zou ve ark.'nın (80) AS'li hastalarda İnfliksımab tedavisi boyunca nonspesifik ve antijen spesifik T hücre cevaplarını değerlendirdikleri çalışmada İnfliksımab tedavisi sonrasında nonspesifik ve antijen spesifik T hücre cevaplarında down regulasyon olduğunu fakat monositler tarafından salınan sitokinlerde değişiklik olmadığını saptamışlar. Zou ve ark.'nın (81) AS'li hastalarda Etanercept tedavisi sonrasında T hücrelerden üretilen TNF- α ve İnterferon- γ düzeylerini değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise; Etanercept tedavisi sonrasında up regulasyon olduğunu saptamışlar. Çalışmacılar bu farkın her iki ilacında T hücre fonksiyonlarını farklı yollardan etkilemelerine bağlamışlar.

Bu çalışmada ise anti TNF tedavi öncesinde her iki subgrup arasında TNF- α açısından anlamlı fark yoktu. Etanercept tedavisi sonrasında ise daha önceki çalışmaları destekler nitelikte TNF- α düzeylerinde anlamlı artış saptandı. İnfliksımab grubunda ise daha önceki çalışmaların aksine TNF- α düzeylerinde artış saptandı. Bu farkın nedeni hasta sayısının az ve takip sürelerinin de kısa olması olabilir.

Stone ve ark.'nın (82) 22 AS'li hastada 52 haftalık İnfliksımab tedavisi sonrasında klinik cevapla sitokinlerin korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların başlangıç TNF- α ve CRP değerlerinin yanıtta önemli olduğunu ve yanıt vermeyenlere göre yanıt verenlerin özellikle başlangıç CRP değerlerinin yüksek olduğunu

saptamışlar. Fakat tedaviye yanıt verenlerde başlangıç CRP düzeyleri ile IL-1, IL-10 ve INF- γ gibi diğer sitokinler arasında zayıf korelasyon saptamışlar.

Bu çalışmada ise TNF grubunda tedavi sonrasında subgruplar arasında IL-1 açısından istatistiksel olarak fark yokken; Etanercept grubunda başlangıca göre tedavi sonrasında IL1’de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Visvanathan ve ark. (83) ise AS’li hastalarda İnfliksımab tedavisi sonrasında inflamatuvar belirteç olan IL-6, CRP ve vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF), BASDAI ve MR’da spinal inflamasyonu değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi sonrasında 2. ve 24. haftada IL-6, CRP ve VEGF’de ve MR’da spinal inflamasyonda azalma ve BASDAI ile korelasyon olduğunu göstermişler.

Bu çalışmada ise; anti TNF tedavi sonrası özellikle de Etanercept tedavisi sonrasında daha fazla olmak üzere IL-6 düzeylerinde anlamlı şekilde düşme saptandı. IL-6’nın AS’li hastalarda hastalık aktivite parametresi olduğu düşünüldüğünde, anti TNF tedavi sonrası IL-6 düzeylerinin düşmesi muhtemeldir.

Leptin, enerji tüketimi, beslenme ve metabolizma gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip, çoğunlukla adipoz dokuda obezite geni (ob-gen) ürünü olarak üretilen ve 167 aminoasit içeren 16 kDa’luk sitokin benzeri bir peptiddir (2). VKİ ile dolaşımdaki serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur (55). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

İnsanlardaki konjenital leptin defektine dolaşımdaki CD4 (+) T hücre sayısında azalma, T hücre proliferasyonunda ve sitokin salınımında yetersizlik eşlik etmekte olup rekombinant leptin ilavesi ile geriye döndürülebilmektedir. İn vitro olarak leptin, hem proinflamatuvar sitokinlerin hem de antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini monosit ve makrofajlarda stimüle etmektedir (84). Ayrıca Trujillo ve ark.’nın (85) yaptığı bir çalışmada ise lokal olarak yüksek IL-6 konsantrasyonlarının insan adipoz dokusunda leptin üretimini ve lipid metabolizmasını modüle ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada leptin ile IL-6’nın korelasyonuna bakıldığında ne kontrol grubunda ne de TNF grubunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Ankilozan spondilitte T hücre fonksiyonlarında değişiklikler meydana geldiği, leptin defektine T hücre proliferasyonunda ve sitokin salınımında yetersizliğin eşlik ettiği göz önüne alındığında leptinin AS etyopatogenezinde rol alması muhtemeldir. Literatürde

RA, Behçet, SLE gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda ve AS'de leptin ve adiponektin gibi adipokinleri ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri değerlendiren çalışmalar bulunmakta ancak AS'de farklı anti TNF tedavilerinin serum leptin seviyelerine etkisini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Kronik inflamasyonla seyreden RA'da leptin seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bokarewa ve ark.'nın (86) 76 RA'lı hastada sinovial sıvı ve plazma leptin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada plazma leptin seviyeleri ile sinovial sıvı leptin seviyeleri arasındaki farkın non eroziv artritli hasta grubunda, eroziv artritli hasta grubuna göre daha belirgin olduğunu saptamış ve bu durumun RA'da intraartiküler leptinin kondroprotektif etkisi olduğunu desteklediği sonucuna varmışlardır.

Bunun aksine bir çalışmada ise Osteoartrit'de kıkırdak yıkımına leptinin katkısı olduğu gösterilmiştir (87).

Günaydın ve ark.'ları (88) 50 RA'lı hastada leptin ile DAS 28, CRP, ESH ve TNF- α seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada RA hastalarında kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin daha fazla olduğu fakat TNF- α ve hastalık aktivitesinin laboratuvar ve klinik göstergeleri ile korele olmadığı bu sebeple de RA'da leptinin hastalık aktivite göstergesi olamayacağı kanısına varmışlardır.

Behçet hastalarında leptin seviyesini araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Kavuncu ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada göz tutulumu olan Behçet hastalarında serum leptin düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın Evereklioglu ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada ise serum leptin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ayrıca aktif olanlarda inaktif olanlara göre leptin düzeyleri yine yüksek bulunmuştur.

Psoriasisle yapılan çalışmalarda ise Johnston ve ark. (91) Psoriasis'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum leptin, solubl leptin reseptör veya adiponektin konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık bulmamışlar fakat leptinin psoriasisin patogenezinde rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Wang ve ark. (92) Psoriasis'de serum leptin seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Literatürde Psoriasisle ilgili çalışma olmasına rağmen SpA ailesinin bir üyesi olan Psoriatik artrit (PsA) ile leptin ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) ile yapılan çalışmalarda; Garcia-Gonzalez ve ark. (93) 41 SLE'li kadın hastada serum leptin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Wisłowska ve ark. (94) ise SLE'li hastalarla kontrol grubu arasında leptin seviyeleri açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişler. Santral sinir sistemi tutulumu ve artriti olan hastalar ile bu tutulumların olmadığı SLE hastaları karşılaştırıldığında ise serum leptin seviyelerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Spodiloartropati ailesinin bir üyesi olan İBH'da adipokinlerin değerlendirildiği Karmiris ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada adiponektin, rezistin ve ghrelin düzeylerinde artma, leptinde ise azalma saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında AS ile leptinin ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Toussiroto ve ark. (96) dolaşımdaki leptinin aktif AS'li hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Dolaşımdaki leptin ile VKI veya yağ kitlesi ile arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bulmuşlar ancak serum leptin ve adiponektin düzeyleri ile hastalık aktivite belirteçleri ESH, CRP, TNF- α veya BASDAI arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Bu adipokin sonuçlarının yüksek serum ghrelin düzeyleri ile birlikte AS'de inflamatuvar yanıtı etkileyebileceği sonucuna varmışlardır.

Sarı ve ark.'da (97) serum leptin düzeylerini AS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük saptamışlar. Vücut yağ yüzdesi, bel-kalça oranı, CRP ve BASMI'nin serum leptin düzeyleriyle anlamlı şekilde korele olduğunu gözlemişlerdir. AS'de kronik inflamatuvar durumun düşük vücut yağ içeriği ve dolaşımdaki daha düşük leptin konsantrasyonlarından sorumlu olabileceği kanısına varmışlardır.

Park ve ark. (98) ise diğer çalışmacıların aksine, AS'li hastalarda serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca AS'li hastalarda ortalama serum TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerinin de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve serum leptin/VKI düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca AS'li hasta grubunda hem leptin/VKI hem de IL-6 düzeylerinin BASDAI ve CRP ile arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu saptamışlardır. Fakat leptinin AS'deki rolünün antiinflamatuvar aktivitenin arttırılmasından ziyade mononükleer hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bir başka çalışmada AS'li hastalarla sağlıklı gönüllüleri leptin açısından karşılaştırmışlar, AS grubunda leptin düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve hastalık aktivasyonunun laboratuvar ve klinik göstergeleri ile pozitif korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca DMARD kullanan grup kullanmayan ile karşılaştırıldığında kullanmayan grupta daha yüksek leptin düzeyleri saptanmış (99).

Bu çalışmada ise kontrol grubunda NSAII ile NSAII+DMARD kullanan gruplar leptin açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar ışığında DMARD'lar leptin düzeyini etkilemiyor gibi görünmektedir.

Literatürdeki inflamasyon ve diğer romatizmal hastalıklar ile leptin ilişkisini araştıran çalışmalarla benzer şekilde AS'de de çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada ise kontrol grubundaki AS'li hastalarda hastalık aktivasyon göstergesi olan BASDAI'ye göre saptanan aktif ile inaktif grup arasında leptin açısından karşılaştırma yapıldığında; aktif grupta anlamlı olarak daha yüksekti ve BASDAI ile pozitif korelasyon mevcuttu. Bu sonuç doğrultusunda belki de yeni tanı almış, anti TNF tedavi almayan veya uzun süredir medikal tedavi almamış hastalarda hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılabilir. Fakat bu çalışmayı, sağlıklı kontrol grubu olmadığı ve asıl amacı anti TNF tedavisi öncesi ve sonrasında leptin düzeylerinin incelenmesi olduğu için diğer çalışmalar ile birebir kıyaslamak mümkün değildir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar da göz önüne alındığında AS hastalarında leptin seviyeleri ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gonzalez-Gay ve ark.'nın (100) 33 RA'lı hastada İnfliksımab tedavisi sonrasında leptin, rezistin, adiponektin, ESH, CRP ve DAS 28 değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada leptin ile ESH, CRP ve DAS28 arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı, İnfliksımab tedavisi sonrasında leptin seviyelerinin değişmediği ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Derdemezis ve ark.'nın (101) ise 30 RA'lı hastada 6 aylık anti TNF tedavi sonrasında adiponektin ve leptin seviyelerini değerlendirdiği çalışmada İnfliksımab tedavisi sonrasında leptin ve adiponektin seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır.

Popa ve ark. (102) ise 58 RA'lı hastada anti TNF tedaviden 2 hafta ve 6 ay sonrası leptin ve adiponektin düzeylerini DAS 28 ile kıyasladıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır ve hem uzun hem de kısa dönem anti TNF tedavinin serum leptin düzeyine etkisi olmadığını saptamışlardır.

Franchimont ve ark.'nın (103) Crohn hastalığında İnfliksimab tedavisi sonrası leptini değerlendirdikleri çalışmada İnfliksimab'ın leptinemiye yol açtığı ve

TNF- α 'nın leptin üretiminde major inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın aksine Karmiris ve ark.'nın (104) İBH'da İnfliksimab tedavisi sonrasında leptin, adiponektin ve rezistin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada leptin ve adiponektinde anlamlı bir azalma olmadığı ama rezistin seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır.

Yakın zamanda Derdemezis ve ark.'nın (105) 30 AS'lı hastada 6 aylık İnfliksimab tedavisi sonrasında leptin ve adiponektin değerlerini karşılaştırdığı çalışmada ise adiponektin seviyeleri AS'li hastalarda istatikselsel olarak anlamlı bulunmuş fakat anti TNF tedavisi sonrasında leptin ve adiponektin seviyelerinin değişmediği ve bu nedenle anti TNF tedavinin leptin ve adiponektin seviyelerini modüle etmediği sonucuna varmışlardır.

Yapılan bu çalışmada ise Etanercept tedavisi öncesi ve sonrası leptin seviyeleri karşılaştırıldığında başlangıca göre anlamlı fark olmadığı, diğer çalışmanın aksine İnfliksimab grubunda ise leptinde başlangıca göre anlamlı artış olduğu saptandı.

Etanercept ile İnfliksimab tedavileri sonrası leptin seviyeleri karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark gözlenmedi. Ayrıca her iki subgrupta da ne başlangıçta ne de 3 ay sonrasında leptin ile hastalık aktivite göstergeleri sayılan IL-1, IL-6, TNF- α , BASDAI, ESH ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar doğrultusunda anti TNF tedavi sonrasında leptinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun olmadığı görülmektedir. Bu nedenle yeterli fikir edinebilmek için hasta sayısının daha fazla olduğu ve uzun süreli takiplerin yapıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ankilozan spondilitte anti TNF tedavi öncesi ve sonrası leptin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile hastalık aktivite göstergeleri karşılaştırıldı. Sonuçlar aşağıda sunulmaktadır.

1. Leptin ile VKİ arasında pozitif yönde ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
2. Kontrol grubunda NSAII ya da NSAII+DMARD alımına göre leptinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
3. Kontrol grubunda aktif subgrupta yani BASDAI $\geq$ 4 olan leptin düzeyi inaktif subgrubu yani BASDAI $<$ 4 göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
4. Kontrol grubunda aktif ile inaktif grup arasında IL-1 β , IL-6 ve TNF- α açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.
5. Kontrol grubunda başlangıç leptin ile CRP arasında negatif ilişki, BASDAI ile arasında pozitif ilişki mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 3 ay sonra aynı ilişki devam etmedi.
6. Kontrol grubunda başlangıç IL-1 β ile IL-6 ve TNF- α arasında, IL-6 ile CRP, ESH ve TNF- α arasında, CRP ile ESH ve TNF- α arasında ve BASDAI ile de ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu.
7. TNF grubunda ne başlangıçta ne de 3 ay sonra leptin ile ESH, CRP ve BASDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
8. TNF grubunda ESH ile CRP arasında pozitif korelasyon mevcuttu ve 3 ay sonrada aynı korelasyon devam etti.

9. TNF grubunda anti TNF tedaviden 3 ay sonra ESH, CRP ve BASDAI'de azalma oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Leptinde ise istatistiksel olarak fark saptanmadı.
10. TNF grubunda ne başlangıçta ne de 3 ay sonra BASDAI ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , leptin, CRP ve ESH korelasyonuna bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadı.
11. TNF grubunda başlangıç ve TNF tedavisinden 3 ay sonrası karşılaştırıldığında BASDAI, IL-6, CRP ve ESR de azalma, IL-1 β düzeyinde ise artma oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Leptinde ise fark görülmedi.
12. TNF grubunda anti TNF tedavi öncesinde subgruplar arasında leptin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α de fark yoktu.
13. Etanercept tedavisi sonrası IL-1 β ve TNF- α değerlerinin arttığı, IL-6'nın ise azaldığı ve istatistiksel olarak da anlamlı oldukları gözlemlendi. Leptin de ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
14. İnfliksımab tedavisi sonrası ise leptin ve TNF- α 'nin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlemlendi. IL-1 β ve IL-6'da ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
15. TNF grubunda başlangıç leptin ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α korelasyonuna ilaç subgrupları arasında bakıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
16. Hem Etanercept hem de İnfliksımab tedavisi öncesi IL-1 β , IL-6 arasında istatistiksel olarak korelasyon yokken 3 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.
17. TNF grubunda başlangıç leptin ile BASDAI, ESH ve CRP korelasyonuna ilaç subgruplarında bakıldığında her iki subgrupta da leptin ile BASDAI, ESH ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 3 ay sonrada aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
18. Kontrol grubu ile TNF grubunun başlangıçta ESH, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerleri karşılaştırıldığında ESH ve CRP'nin TNF grubunda arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. IL-1 β , IL-6, TNF- α ve leptin değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. 3 ay sonra ise TNF grubunda IL6 düzeyinin azaldığı, TNF- α 'nin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlemlendi. ESH, CRP, IL-1 β ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak; Ankilozan spondilitli hastalarda anti TNF tedavi sonrasında leptinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygun olmadığı görülmektedir ve bu nedenle yeterli fikir edinebilmek için hasta sayısının daha fazla olduğu ve uzun süreli takiplerin yapıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sieper J, Braun J, editor. Ankylosing spondylitis, Current medicine group, London 2009.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue Nature. 1994;372:425-32.
3. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle Tıp Dergisi. 2006;33:259-67.
4. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol. 1994;33(10):927-31.
5. De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti TNF- alpha therapy in ankylosing spondylitis. Cytokine. 2006;33(5):294-8.
6. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology. çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006.
7. Rudwaleit M, Khan MA. The challenge of diagnosis and clasification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? . Arthritis Rheum. 2005;52:1000-8.
8. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, Ankara 2011

9. Weisman M H., van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies çeviri ed:Ozgoçmen S. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler, Veri medikal yayıncılık, Ankara 2008.
10. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Curr opin Rheumatol 2000;12:239-47.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort Arthritis Rheum. 2009;60:717-27.
12. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20:401-17.
13. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum. 1984;27(3):241-9.
14. Calin A, Fries JF. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" w27 positive males and females. N Engl J Med. 1975;293(17):835-9.
15. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. Ann Rheum Dis. 1985;44(6):359-67.
16. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalance of ankylosing spondylitis and related sponyloarthritis in an urban area of İzmir. J Rheumatology. 2008;35:305-9.
17. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369:1379-90.
18. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):571-91.
19. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2000;59(2):135-40.
20. Klippel J, editor. Primer on rheumatic diseases, Arthritis Foundation, Atlanta 1997.

21. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(3):213-23..
22. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i44-50.
23. Davis JC. Ankylosing Spondylitis In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 pp.1319-33
24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
25. Ozgoçmen S. Romatolojide sınıflama kriterleri ve kısa klinik metroloji, Veri medikal yayıncılık, Ankara 2008.
26. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
27. Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 1991;36:223-32.
28. Libby DM, Schely WS, Smith JP. Cricoarytenoid arthritis in ankylosing spondylitis. *Chest.* 1981;80:641-2.
29. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis:review of the literature illustrated by case reports *Clin Rheumatol.* 1998;17:524-30.
30. Tyrrell PN, Davies AM, Evans N. Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:714-7.
31. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri* 2007;3:20-9.
32. Sieper J, Braun J, Rudwailent M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overwiev. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(supplement 3):8.
33. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):699-712.

34. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-8.
35. Göksoy T. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. Yüce Dağıtım, İstanbul 2002.
36. Gümüşiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji, İzmir Güven Kitabevi İzmir, 2003.
37. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i97-103.
38. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):628-31.
39. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52.
40. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
41. Zohling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:423-32.
42. Dougados M, Behier J, Jolchine I, 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;44:180-5.
43. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18.
44. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 week open label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:419-21.

45. Maugars Y, Mathis C, Berthelot J. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondyloarthropathies: a double blind study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:767-70.
46. Hochberg MC, SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editor. *Rheumatology.* Philadelphia 2008.
47. Maksimowich WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, 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;46:766-73.
48. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunamide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1761-4.
49. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:124-6.
50. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):557-63.
51. Tan AL, Marzo-Ortega H, O Connor P, et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1041-5.
52. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:296-8.
53. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowich WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):905-8.
54. Maffei M, Fei H, Lee GH, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:6957-60.
55. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 1995;1:1155-61.

56. Ergün A. Leptin (Ob protein). T Klin Tıp Bilimleri. 1999;19:130-36.
57. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, et al. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 2006;131(3):415-27.
58. Jensen MD, Moller N, Nair KS, Eisenger P, Landt M, Klein S. Regional leptin kinetics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:18-21.
59. Ahima R, Oseri S. Leptin signaling. *Physiology and Behavior*. 2004;81.
60. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*. 2000;37 (Pt 3):244-52.
61. Spitzveg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide-Y system. *Eur J Endocrinol*. 1997;136:590-1.
62. Reidy SP, Weber JM. Leptin : an essential regulator of lipid metabolism. *Comp Biochem Physiol*. 2000;125:285-97.
63. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30:113-8.
64. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2000;68:437-46.
65. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J*. 2001;15(14):2565-71.
66. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(25):14564-8.
67. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, et al. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture. *FASEB J*. 1998;12(9):747-52.
68. Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(2):159-69.
69. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioğlu E, Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1B, sIL-2R, IL6 and TNF-A levels with disease activity parameters in anklosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:211-5.

70. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immunolojik ve inflamatuvar fonksiyonları. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.* 2008;1:1-9.
71. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91.
72. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):316-20.
73. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
74. Toussiot E, Lafforgue P, Boucraut J, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int.* 1994;13(5):175-80.
75. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* 2002;69(5):463-7.
76. Vazquez-Del Mercado M, Garcia-Gonzalez A, Munoz-Valle JF, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2002;29(3):522-6.
77. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(6):425-6.
78. Claudepierre P, Rymer JC, Authier FJ, et al. A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1997;36(3):400-1.
79. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(3):249-53.

80. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):780-90.
81. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):561-4.
82. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, Inman RD. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):84-7.
83. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):511-7.
84. Palmer G, Gabay C. A role for leptin in rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):913-5.
85. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK. Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5577-82.
86. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(10):952-6.
87. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3118-29.
88. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J.* 2006;99(10):1078-83.
89. Kavuncu S, Koc F, Kurt M, et al. Evaluation of serum leptin concentration in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(11):1158-60.

90. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):331-6.
91. Johston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: Leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):342-50
92. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):1134-5.
93. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002;22(4):138-41.
94. Wislowska M, Rok M, Stepień K, Kukło-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008;28(5):467-73.
95. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):100-5.
96. Toussiot E, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism.* 2007;56(10):1383-9
97. Sari I, Demir T, Kozacı LD, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1427-32.
98. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):101-6.
99. Kurt T. Ankilozan spondilitli hastalarda leptin seviyesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. (Uzmanlık Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004
100. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):222-8

101. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(5):595-600.
102. Popa C, Netea MG, de Graaf J, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(4):724-30
103. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3510-6.
104. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(9):789-94.
105. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6):880-3.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Tuba YÜKSEL AYDINER'e ait "Ankilozan Spondilitte Anti TNF Tedavi Öncesi ve Sonrası Leptin ve Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri ile Hastalık Aktivite Göstergelerinin Karşılaştırılması" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.11.2011

İmza:

Başkan

Prof. Dr. Mehmet KIRILAR

Üye

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Üye

Prof. Dr. Salih ÖZBOĞAN

Üye

Prof. Dr. Mustafa GAZİS

Üye

Prof. Dr. Kınad Ünlü