



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA  
INTERLÖKİN-17A İNHİBİTÖRÜ  
SECUKİNUMAB TEDAVİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

**Dr. Furkan TAŞ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2022**



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA  
INTERLÖKİN-17A İNHİBİTÖRÜ SECUKİNUMAB  
TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”**

**Dr. Furkan TAŞ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2022**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. İsmail SARI**

(ETİK KURUL UYGUNLUK ONAY TARİHİ: 30.03.2022  
KARAR NO: 2022/12-30 )

## ÖNSÖZ

Öncelikle çalışmamı oluşturmamda ve geliştirmemde bilgi, öneri ve desteklerini esirgemeyen sayın Prof.Dr. İsmail SARI hocam, tez çalışmamın konusunu yaratmadan başlayıp sonraki her aşamada öneri, katkı ve sabrı sebebiyle Uzm.Dr. Semih GÜLLE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca hekimlik mesleğime ve görüşüme katkıları olan tüm hocalarıma, bu zorlu süreçte aynı yolda yürüdüğüm tüm meslektaş arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini seçmemde ve sürdürmemde bana yol gösteren, bu uzun ve meşakkatli yolda yanımda yer alan ve desteklerini her daim hissettiğim tüm aileme ve canım dostlarıma teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Furkan TAŞ  
İZMİR-2022

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGE VE KISALTMALAR.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Spondiloartrit Grubu Tanımı.....	6
2.2. Spondiloartrit Grubu Sınıflandırması.....	6
2.3. Spondiloartrit Tarihçesi ve Tanı Kriterleri.....	7
2.4. Aksiyal Spondiloartrit.....	8
2.4.1. Epidemiyoloji.....	8
2.4.2. Etiyoloji.....	10
2.4.3. Spa Klinik Özellikler ve Bulgular.....	16
2.4.4. Laboratuvar Bulguları.....	21
2.4.5. Görüntüleme Bulguları.....	21
2.4.6. Ayırıcı Tanı.....	23
2.4.7. Morbidite, Mortalite ve Prognoz.....	24
2.4.8. Tedavi Değerlendirmesi ve İzlemede Kullanılan Araçlar.....	25
2.4.9. Aksiyel Spondiloartrit Tedavisi.....	28

2.5.	Psöriatik Artrit (PsA) .....	34
2.5.1.	Epidemiyoloji.....	34
2.5.2.	Etiyoloji ve İmmun-Patogenez .....	34
2.5.3.	Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma.....	35
2.5.4.	Laboratuvar Bulguları.....	36
2.5.5.	Görüntüleme Bulguları .....	36
2.5.6.	Prognoz .....	37
2.5.7.	Tedavi .....	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.	Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	39
3.2.	Dışlama Kriterleri.....	39
3.3.	Hasta Seçimi.....	39
3.4.	Klinik Ölçüm ve Değerlendirmeler.....	40
3.5.	İstatiksel Analiz.....	41
4.	BULGULAR .....	42
4.1.	akSpA Tanılı Hastalarda Bulgular .....	42
4.1.1.	akSpA Tanılı Hastaların Demografik Bulguları .....	42
4.1.2.	akSpA Tanılı Hastaların Ekstra Artiküler Bulguları.....	43
4.1.3.	akSpA Tanılı Hastaların Komorbidite Dağılımı .....	44
4.1.4.	akSpA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı csDMARD Kullanımı.....	45
4.1.5.	akSpA Tanılı Hastaların Öncesinde Kullandığı bDMARD Tedaviler ....	46
4.1.6.	akSpA Hastalarda Secukinumab Tedavisi İle Hastalık Aktivite Skorlarındaki Değişim.....	48
4.1.7.	akSpA Tanılı Hastalarda Sekukinumab Tedavisinde Kalım Özellikleri .	49
4.2.	PsA Tanılı Hastalarda Bulgular.....	51
4.2.1.	PsA Tanılı Hastaların Demografik Bulguları .....	51

4.2.2.	PsA Tanılı Hastaların Komorbidite Dağılımı .....	52
4.2.3.	PsA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı csDMARD kullanım Durumları .....	53
4.2.4.	PsA Tanılı Hastaların Ekstra Artiküler Bulguları.....	54
4.2.5.	PsA Tanılı Hastalarda Secukinumab Tedavisinde Kalım Özellikleri.....	55
5.	TARTIŞMA.....	57
6.	SONUÇ.....	66
7.	KAYNAKÇA .....	67



## SİMGE VE KISALTMALAR

**ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği

**akSpA:** Aksiyel Spondiloartrit

**ANA:** Anti-Nükleer Antikor

**Anti-CCP:** Anti Sitrüline Protein Antikoru

**AS:** Ankilozan Spondilit

**ASAS:** Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti

**ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

**BASDAİ:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

**BASFİ:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

**BAS-G:** Bath AS Global Değerlendirme Skoru

**BASMI:** Bath AS Metroloji İndeksi

**BASRI:** Bath AS Radyoloji İndeksi

**BEI:** Berlin Entezit İndeksi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**COX:** Siklooksijenaz Enzimi

**CRP:** C-Reaktif Protein

**csDMARD:** Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

**DC:** Dendritik Hücre

**DHEAS:** Dehidroepiandrosteron Sülfat

**DİF:** Distal İnterfalangial

**DİSH:** Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteoz

**DMARD:** Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

**EMA:** Avrupa İlaç Ajansı

**ERAP-1:** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1

**ERAP-2 :** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 2

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**ESSG:** Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu

**EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği

**FİRST:** Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı

**FDA:** ABD Gıda ve İlaç Dairesi  
**GWAS:** Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları  
**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni  
**IL-1 $\beta$ :** Interlökin 1-Beta  
**IL-17:** Interlökin-17  
**IL-23:** Interlökin-23  
**IL-23R:** Interlökin-23 Reseptör  
**IXE:** Ixekizumab  
**IBP:** İnflamatuar Bel Ağrısı  
**İBH:** İnflamatuar Barsak Hastalığı  
**JİA:** Juvenil idiyomatik artrit  
**KAH:** Koroner Arter Hastalığı  
**KMY:** Kemik mineral yoğunluğu  
**LH:** Luteinize Edici Hormon  
**LNPEP:** Lösil Sistinil Aminopeptidaz  
**MASES:** Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit skoru  
**MEI:** Mander Entezit İndeksi  
**MHC:** Doku Uygunluk Kompleksi  
**mNY:** modifiye New York  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**mSASSS:** Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru  
**MTX:** Metotreksat  
**NPEPPS:** Puromycine Duyarlı Aminopeptidaz  
**nr-akSpA:** Radyografik Olmayan Aksiyal Spondiloartit  
**NRS:** Sayısal Derecelendirme Ölçeği  
**NSAİİ:** Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)  
**OWD:** Oksiput-Duvar Mesafesi  
**PROs:** Hasta Tarafından Raporlanan Sonuçlar  
**PsA:** Psöriatik Artrit  
**PsO:** Psöriyazis  
**r-akSpA:** Radyografik Aksiyal Spondiloartit  
**RANKL:** Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand

**Rea-akSpA:** Reaktif artrit ilişkili AkSpA  
**RA:** Romatoid Artrit  
**RF:** Romatoid Faktör  
**SAA:** Amerika Spondilit Derneği  
**SASSS:** Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru  
**SEC:** Secukinumab  
**SFI:** San Francisco Entezit İndeksi  
**SİE:** Sakroiliyak Eklem  
**SpA:** Spondiloartrit  
**SS:** Standart Sapma  
**SSZ , SLZ :** Sülfasalazin  
**STIR:** Short Tau Inversion Recovery  
**TGF- $\beta$ :** Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktörü Alfa  
**TNFi:** TNF- $\alpha$  İnhibitörleri İlaçlar  
**uSpA:** Tanımlanmamış (undifferentiated) SpA  
**USG:** Ultrasonografi  
**VAS:** Görsel Analog Ölçeği

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> AksSpA tanılı hastaların demografik özellikleri. ....	42
<b>Tablo 2.</b> AksSpA tanılı hastaların ekstraartiküler bulgularının dağılımı. ....	43
<b>Tablo 3.</b> AksSpA tanılı hastaların komorbiditelerinin dağılımı. ....	45
<b>Tablo 4.</b> AksSpA tanılı hastalarda csDMARD kullanım sıklıklarının dağılımı. ....	46
<b>Tablo 5.</b> AksSpA tanılı hastaların bDMARD tedavilerinin sıralı dağılımı. ....	47
<b>Tablo 6.</b> AksSpA tanılı hastalarda Sekukinumab tedavisi ile hastalık aktivite skorlarındaki değişim. ....	49
<b>Tablo 7.</b> AksSpA tanılı hastalarda Sekukinumab tedavisinde kalım ve kesilme nedenleri. ....	50
<b>Tablo 8.</b> PsA tanılı hastaların demografik bulguları. ....	52
<b>Tablo 9.</b> PsA tanılı hastaların komorbiditelerinin dağılımı. ....	53
<b>Tablo 10.</b> PsA tanılı hastaların csDMARD kullanım durumları. ....	54
<b>Tablo 11.</b> PsA tanılı hastalarda ekstraartiküler bulguların dağılımı. ....	55
<b>Tablo 12.</b> PsA tanılı hastalarda Sekukinumab ilaçta kalım ve kesilme nedenlerinin dağılımı. ....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IL-23/17 yolağının şematik gösterimi.....	13
Şekil 2. IL-17A ile Osteoblast ve Osteoklast ilişkisi.....	14
Şekil 3- TNF- $\alpha$ , IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin SpA patogenezi üzerine etkileri.....	16



## ÖZET

### “SPONDİLOARTRİT TANILI HASTALARDA İNTERLÖKİN-17A İNHİBİTÖRÜ SECUKİNUMAB TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ”

**Dr. Furkan TAŞ**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi**

**İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı: 35340 İnciraltı/İZMİR**

**Amaç-hipotez:** Aksiyal Spondiloartrit (akSpA), giderek daha önemli ve potansiyel olarak tedavi edilebilir bir durum olarak kabul edilmektedir. Ankilozan Spondilit (AS) tedavisinde sağlanan kayda değer gelişme ve ilerlemelere rağmen, önemli bir hasta grubunda TNF- $\alpha$  inhibitörleri ilaçlar (TNFi) ile yetersiz yanıtı mevcut. Bu çalışmadaki amacımız, Aksiyel Spondiloartrit (akSpA) ve Psöriatik Artrit (PsA) tanısı ile takip edilen ve Secukinumab (İnterlökin-17A inhibitörü) kullanan hastaların klinik bulgularının ve tedavi yanıt durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

**Gereç-yöntem:** Çalışmaya 1 Aralık 2017 ve 1 Mart 2022 ayları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nde akSpA ve PsA tanısı ile takip edilen ve Secukinumab ve/veya TNFi kullanan ve ulaşılabilir klinik verisi olan toplam 56 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, tanı süresi, semptom süresi, tanı gecikme süresi, bDMARD öncesinde kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. SpA grubunda ortak özellikleri oluşturan üveit, psöriazis, İBH gibi eşlik eden durumlar da kaydedilmiştir. Hastaların değerlendirilmesinde BASDAI, BASFI, ASDAS, VAS ağrı, VAS global skorları bazal, 3.ay, 6.ay ve 12.ay olarak kaydedilmiştir. bDMARD kullanan hastalarda Secukinumab öncesi aldığı tedavi sayısı ve sırası da incelenerek, biyolojik tedavi naif ve dirençli grup arasında Secukinumab etkinliği ve ilaçta kalım özellikleri araştırılmıştır. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Tedavi naif hastaların medyan yaşı 37 (34-41) yıl iken bDMARD tedavisi alan hastaların yaş medyan değeri 42 (36-56) yıl saptanmıştır ( $p=0.199$ ). Tedavi naif akSpA hastalarında tanı süresi (ay), semptom süresi (ay) ve tanı gecikme süreleri (ay) sırası ile; 48 (44-120) ay, 72 (60-144) ay, 24 (12-52) ay olarak saptanmıştır. bDMARD kullanan hasta grubunda ise 60 (12-170) ay, 192 (132-240) ay, 70 (40-166) ay olarak saptanmıştır (sırasıyla;  $p=0.13$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.008$ ). Tanı süresinde anlamlı fark izlenmemiş olup, semptom süresi ve tanı gecikmesinde istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. bDMARD yanıtız grupta yer alan hastaların bazal BASDAI, bazal VAS-Ağrı, bazal VAS-Global ve bazal ASDAS-CRP skorlarının naif gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla;  $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.002$ ). Ayrıca izlemde 3. ve 6.aydaki BASDAI ile VAS-Global skorları, naif gruba göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavi naif hastalardan 1 (%14.3)'inde, bDMARD yanıtız grubundaki hastalardan ise 18 (%48.6)'inde izlem süresince ilaç kesilmiştir ( $p=0.119$ ). Naif grupta primer etkisizlik nedeni ile SEC kullanımı sonlandırılan hasta bulunmamakla birlikte öncesinde bDMARD tedavisi alan grupta toplamda 7 (%38.9) hastada primer etkisizlik nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır. Hasta izlem süreleri medyan değeri 19 ay IQR25-75 (6.5-31) olarak kaydedilen çalışmada ilaçta kalım durumu değerlendirildiğinde TNFi naif grupta, birinci yılda ( $p=0.078$ ) ve ikinci yılda ilaçta kalım ( $p=0.035$ ) bDMARD kullanmış hastalardan daha yüksek saptanmıştır.

**Sonuçlar:** SEC tedavisi akSpA ve PsA tedavisinde birinci basamakta kullanıldığında TNFi tedavilerine benzer klinik sonuçlanımlara ve ilaçta kalım sürelerine sahiptir. Daha öncesinde ikinci basamakta verilmesi önerilen SEC tedavisini bDMARD naif ve özellikle PsA tanılı hastalarda cilt bulgularının ön planda olduğu hastalarda ilk seçilecek bDMARD olarak seçilmesi sonuçları iyileştirebilir. Ayrıca her iki hasta grubunda da SEC tedavisi sırasında önemli bir güvenlik sorununa rastlanmamıştır

**Anahtar Kelimeler:** akSpA , PsA , Secukinumab

# ABSTRACT

## EVALUATION OF INTERLEUKIN-17A INHIBITOR SECUKINUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

**Furkan TAŞ MD.**

**Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine,  
35340 Inciralti/IZMIR**

**Object and hypothesis:** Axial Spondyloarthritis (akSpA) is increasingly recognized as an important and potentially treatable condition. Despite the remarkable developments and advances in the treatment of Ankylosing Spondylitis (AS), a significant group of patients remains unresponsive to TNF- $\alpha$  inhibitors (TNFi) drugs. Our aim in this study is to retrospectively evaluate the clinical findings and treatment response status of patients who were followed up with the diagnosis of Axial Spondyloarthritis (akSpA) and Psoriatic Arthritis (PsA) and using Secukinumab (Interleukin-17A inhibitor).

**Methodology:** A total of 56 patients who were followed up with the diagnosis of akSpA and PsA in the Rheumatology Clinic of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between December 1, 2017 and March 1, 2022, using Secukinumab and/or TNFi, and with accessible clinical data were included in the study. Demographic characteristics of the patients, comorbid diseases, duration of diagnosis, duration of symptoms, delay in diagnosis, drugs used before bDMARD were recorded. Concomitant conditions such as uveitis, psoriasis, and IBD, which constitute common features in the SpA group, were also recorded. In the evaluation of the patients, BASDAI, BASFI, ASDAS, VAS pain, and VAS global scores were recorded as baseline, 3rd month, 6th month and 12th month. The number and order of treatment before Secukinumab in patients using bDMARDs were also examined, and Secukinumab efficacy and drug retention characteristics were investigated between the biological treatment naive and resistant groups. Variables were analyzed at 95% confidence level, and p value less than 0.05 was considered significant.

**Results:** While the median age of treatment-naïve patients was 37 (34-41) years, the median age of patients receiving bDMARD treatment was 42 (36-56) years ( $p=0.199$ ). Diagnosis time (months), symptom duration (months) and diagnosis delay times (months) in treatment-naïve akSpA patients, respectively; 48 (44-120) months, 72 (60-144) months, and 24 (12-52) months. In the patient group using bDMARDs, it was determined as 60 (12-170) months, 192 (132-240) months, and 70 (40-166) months ( $p=0.13$ ,  $p<0.001$  and  $p=0.008$ ), respectively. No significant difference was observed in the diagnosis period, and a statistically significant difference was observed in the duration of symptoms and delay in diagnosis. It was determined that the basal BASDAI, basal VAS Pain, basal VAS-Global and basal ASDAS-CRP scores of the patients in the bDMARD unresponsive group were significantly higher than the naive group ( $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  and  $p=0.002$ , respectively). In addition, BASDAI and VAS-Global scores at the 3rd and 6th months were found to be higher than the naive group ( $p<0.05$ ). The drug was discontinued in 1 (14.3%) of treatment-naive patients and in 18 (48.6%) patients in the bDMARD unresponsive group ( $p=0.119$ ). Although there was no patient in the naive group whose use of Secukinumab was discontinued due to primary ineffectiveness, a total of 7 (38.9%) patients in the group who received bDMARD treatment were discontinued due to primary ineffectiveness. In the study, with a median value of 19 months of patient follow-up, IQR25-75 (6.5-31), when the drug survival status was evaluated, it was found that the drug survival rate was higher in the TNFi naive group in the first year ( $p=0.078$ ) and in the second year ( $p=0.035$ ) than in the patients who used bDMARDs.

**Conclusions:** Secukinumab therapy has similar clinical outcomes and drug stays to TNFi therapies when used as first-line treatment for akSpA and PsA. Choosing Secukinumab, which was previously recommended as a second-line treatment, as the first-choice bDMARD in bDMARD-naïve patients and especially in patients with PsA who have prominent skin findings may improve the results. In addition, no significant safety problems were encountered during Secukinumab treatment in either patient group.

**Key Words:** akSpA , PsA , Secukinumab

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyal Spondiloartrit (akSpA), giderek daha önemli ve potansiyel olarak tedavi edilebilir bir durum olarak kabul edilmektedir. akSpA önceden tahmin edilenden daha yaygındır ve bazı çalışmalar romatoid artrit (RA) prevalansına benzer bir prevalans düşündürmektedir (1).

akSpA için tedavi seçenekleri halen sınırlıdır ve hastaların %40 kadarı semptomları kontrol etmek için biyolojik tedavilere ihtiyaç duyar. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve fizyoterapi hastalık yönetiminin temeli olmasına rağmen, tümör nekroz faktör inhibitörü (TNFi) standart tedaviye dirençli hastalarda etkilidir (2). Bununla birlikte, bazı hastalar TNF inhibisyonuna yanıt vermediğinden veya sekonder yanıtızsızlık geliştiği için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, AS'li hastalarda dolaşımda ve eklemlerin subkondral kemik iliğinde IL-17A üreten hücre sayısında artış olduğunu gösterilmiştir (3). İnterlökin-17A'ya karşı sınıfının ilk insan monoklonal antikoru olan Secukinumab, ankilozan spondilit (AS) ve PsA (Psöriatik Artrit) tedavisi için ABD ve AB dahil olmak üzere birçok ülkede onaylanmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız, akSpA ve PsA tanısı ile takip edilen ve Secukinumab kullanan hastaların klinik bulgularının ve tedavi yanıt durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca hastaların daha önceki kullanmış olduğu tedaviler de belirtilecektir. Bu veriler ile analiz edilerek akSpA ve PsA tanılı hastalarda Secukinumab etkinliği ve ilaçta kalım özellikleri araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spondiloartrit Grubu Tanımı

Spondiloartrit (SpA) heterojen bir romatizmal hastalık grubunu ifade etmektedir. Bu hastalıklar ortak klinik ve genetik özellikler gösterir. Genel olarak kronik, inflamatuvar, progresif bir hastalık grubudur.

İnflamatuvar tipte bel ağrısı, bu grup hastalıklarda aksiyal tutulumun en önemli klinik yansımasıdır. SpA grubu hastalıklarda en tipik özellik aksiyal iskeletin tutulumu ve etkilenmesidir. Sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyon sonucunda inflamatuvar karakterde gluteal ağrı ve omurga ağrısı ortaya çıkar. Bunun dışında periferik eklemler de etkilenebilir ve buna bağlı olarak asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde büyük eklemleri tutar), entezit, daktilit oluşur. Ayrıca üveit, enflamatuvar barsak hastalığı veya asemptomatik barsak mukozası ülserleri, psöriazis, eritema nodozum gibi eklem dışı bulgular ile de prezente olabilir. İnsan lökosit antijeni (HLA-B27) ile bu hastalık grubunda güçlü ilişkiler tanımlanmıştır. Ayrıca bir diğer ortak özellik de ailesel yatkınlık göstermeleridir (4).

SpA grubu hastalıklar seronegatif hastalıklardır. Otoimmün bağ dokusu hastalıklarında görülen Romatoid Faktör (RF), Anti Sitrüline Protein Antikoru (anti-CCP) ve Anti-nükleer Antikor (ANA) gibi birtakım antikolar bu hastalarda bulunmaz. 1974'te ilk olarak Moll ve ark. seronegatif SpA olarak adlandırılan ve birbiriyle ilişkili bir grup bozukluktan oluşan bu kavramı oluşturmuşlardır (5).

### 2.2. Spondiloartrit Grubu Sınıflandırması

1990'da Amor ve ark. SpA için ilk olarak sınıflandırma kriterlerini önermişlerdir. Tüm SpA grubu için önerilen bu kriterler, mevcut semptomlar ne olursa olsun bir hastanın SpA olarak sınıflandırılmasına izin vermiştir (6).

Son yıllarda SpA grubu hastalıkların sınıflandırması konusunda güncellemeler olmuş ve Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (ASAS), vücudun hangi bölümlerinin ağırlıklı olarak etkilendiğine bağlı olarak bu tip hastalıkları aksiyal ve periferik SpA olarak iki ana grupta tanımlamıştır (7).

Aksiyal semptomları ön planda olan hastalar aksiyal; periferik semptomları (artrit, entezit veya daktilit) baskın olan hastalar periferik SpA olarak sınıflandırılır (7). Böyle bir

ayrımın hastalığın seyrini tahmin etmede ve erken dönemde tedavi planını yapmada işe yaradığı düşünülmektedir.

### **2.3. Spondiloartrit Tarihçesi ve Tanı Kriterleri**

Ankilozan spondilit (AS) ismi Yunanca ankylos (eğilmiş) ve spondylos (spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir. Bernard Connor AS'nin ilk klinik tanımını 1691'de yapmıştır (8). Seronegatif Spondiloartrit kavramı ise ilk kez 1960'lı yıllarda Moll ve Wright tarafından ortaya atılmıştır (9).

Tanıda radyolojik sakroileitin rolünü açıkça ortaya koyan Roma kriterleri zamanla bazı revizyonlara ihtiyaç duymuş ve bunu takiben 1966'da New York'ta yapılan bir toplantı ile "New York Kriterleri" belirlenmiştir. Bu kriterler dahilinde sakroiliyak eklemden tanımlanan tek taraflı artritik değişikliklerin AS tanısı için kanıt kabul edilmesi, AS'nin Reiter hastalığı veya psöriatik spondilitten ayrımını zorlaştırmıştır (10). Bu ve diğer bazı dezavantajları nedeniyle 1984 yılında tekrar revize edilmiş ve günümüzde halen kullanılan "Modifiye New York Kriterleri" (mNY) adını almıştır (11).

mNY kriterleri, yerleşik hastalığı olan AS hastalarında iyi bir performans ortaya koysa da hastalığın erken dönemleri için bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bu kriterler kesin AS tanısı için radyografik sakroiliit bulgusunu gerektirir ancak hastalığın erken dönemlerinde bu bulgunun yokluğu nedeniyle hasta mNY kriterlerine göre AS olarak tanı alamamaktadır (12). En önemli semptomu olan kronik ve inflamatuvar karakterdeki bel ağrısı sıklıkla sakroileitin radyolojik bulgularının ortaya çıkmasından yıllar önce başladığından tanıda 8-11 yıl kadar gecikme olabilmekte ve hastalar uzun süre tedavisiz kalabilmektedir (7). Ayrıca kriterler içerisinde omurga dışı diğer belirti ve bulguların, HLA-B27'nin ve günümüzde akSpA tanısında önemli bir yeri olan MRG bulgularının yer almaması kriterlerin diğer eksik yönleridir.

2004 yılında ASAS, MRG ile inflamasyonun radyografik sakroiliit görünmesinden yıllar önce tespit edilebileceği bilgisi ile özellikle hastalığın erken dönemlerinde uygulanabilecek şekilde mevcut SpA kriterlerini iyileştirmeye karar vermiştir (7). Bu hastalarda normal görüntüleme testlerinin varlığında bile tipik bir klinik patern temelinde tanı konulabileceği doğru bir şekilde kabul edildi (13).

Böylece ASAS, MRG'nin yüksek tanısal değere sahip olduğunun kabul edilmesinin ardından 2009'da aksiyal SpA (7) ve 2011'de periferik SpA (14) için yeni sınıflandırma

kriterleri geliştirmiştir. Diğer bir sınıflandırma, AS tanısı için Amor Kriterleri ve Avrupa Spondiloartropati alışma Grubu (ESSG) kriterleridir.

Aksiyal SpA için ASAS kriterleri, hastalığın herhangi bir anormallik göstermediği durumlardan, ilerlemiş hastalığa kadar geniş bir hastalık spektrumunu kapsar. ASAS, görüntüleme kriterlerini yeniden tanımlayarak günlük uygulamada önemli bir değişiklik yaratmış ve görüntülemede hiçbir şekilde anormalliğe sahip olmayan bir hasta alt grubunun varlığını vurgulamıştır.

## **2.4. Aksiyal Spondiloartrit**

Aksiyal Spondiloartrit (akSpA) terimi, esas olarak aksiyal iskeleti içeren bir grup kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı tanımlar. Sakroiliyak eklemlerde ve/veya omurgada radyografik olarak saptanan değişikliklerin varlığına veya yokluğuna göre radyografik aksiyal Spondiloartirt (r-akSpA veya diğer tanımlama ile AS) ve radyografik olmayan Aksiyal Spondiloartirt (nr-akSpA) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır (7).

akSpA'da radyografik sakroiliitin ortaya çıkışı bazen 8-10 yıl kadar bir gecikme gösterebilir. Bu dönemde inflamatuvar bel ağrısı vardır ve detaylı bir şekilde değerlendirildiklerinde SpA ile uyumlu diğer belirti ve bulguların da varlığı saptanabilir. İşte bu dönem önceleri pre-radyografik aksiyal SpA olarak adlandırılmıştır. Ancak daha sonra bazı hastalarda hiçbir zaman radyografik sakroiliitin gelişmemesinden dolayı non-radyografik akSpA (nr-akSpA) olarak adlandırmanın daha uygun olacağına karar verilmiştir.

### **2.4.1. Epidemiyoloji**

SpA grubu hastalıkların coğrafik, demografik ve metodolojik faktörlerin etkisi ile geniş çeşitlilik gösteren insidans ve prevalansının doğru tahmin edilmesini sağlayan güvenilir epidemiyolojik çalışma sayısı azdır. Diğer yandan, yayımlanmış epidemiyolojik çalışmaların çoğu, akSpA için ASAS kriterlerinin geliştirilmesinden daha önceki dönemlerde bulunmaktadır. Bu nedenle, verilerin çoğu akSpA'dan ziyade AS ile ilgilidir. SpA prevalansı coğrafi bölgeye bağlı olarak %0,2 ile %1,6 arasında değişirken, AS prevalansı %0,02 ile %0,35 arasında değişmektedir (15). Avrupa ülkeleri ve ABD'de SpA prevalansının %1-2 civarında olduğu bilinmektedir (16). Ülkemizin batı bölgesinde yer alan İzmir'de yapılan bir çalışmada genel SpA prevalansı %1,05 iken, AS prevalansı %0,49'dur (17).

AS'nin insidansı farklı coğrafi bölgeler ve etnik gruplara göre değişmektedir. Bununla birlikte çoğu çalışma, kadınlarla karşılaştırıldığında erkek insidansının 3-5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (18). Ancak, akSpA kohortlarıyla ilgili son çalışmalarda, cinsiyetler arası farklılıklar azalmıştır. Bu durumun nedeni olarak nr-akSpA tanısının kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır.

Hastalık beyaz ırkta belirgin olarak yüksek görülmektedir. AS insidansının yılda 100.000 kişide 0,5-14 olduğu farklı ülkelerdeki çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu farklılıklara çalışma popülasyonları, tanı-tarama kriterlerinin seçimi ve HLA-B27 prevalansı ile alt grupların dağılımı gibi çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır (19). Hastalığın düşük sosyoekonomik statüdeki bireyler arasında daha yüksek prevalans sergilediği düşünülmekte olup, bu durum daha kötü fonksiyonel sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (20). Fiziksel olarak ağır işte çalışan bireyler ve eklemlere daha fazla mekanik strese maruz kalan meslek grupları, komorbid durumların sayısının fazla olması, sigara içme durumu, düşük eğitim seviyesi AS epidemiyolojisinde yer alan bazı faktörlerdendir (21).

AS prevalansı, belirli popülasyonlarda insan lökosit antijeni (HLA)-B27 pozitif oranı ile açık bir korelasyona sahiptir. HLA-B27 pozitif bireylerde SpA riski, popülasyonun geri kalanına göre 40 kat artmıştır. Çalışmalar, HLA-B27-pozitif popülasyonlarda AS prevalans oranının yaklaşık %5-6 olduğunu ortaya koymuştur (22). Klinik ve radyolojik bulguların HLA-B27 pozitif AS hastalarında daha erken başladığı bildirilmiştir ve daha yüksek akut anterior üveit prevalansı gözlenmiştir (23).

AS'li 2236 hasta ve nr-akSpA'lı 1242 hastayı içeren sekiz çalışmadan oluşan bir meta-analiz, erkeklerin AS hastalarının %70.4'ünü ve nr-akSpA'lı hastaların %46.5'ini oluşturduğunu ortaya koydu (24). Geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada, kadınlarda AS başlangıç yaşının daha geç, hastalık süresinin daha kısa, C- reaktif protein (CRP) değerinin ve HLA-B27 pozitiflik oranının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (25).

Hastalık başlangıç yaşı ortalama 25-30'lu yaşlardır, genellikle yaşamın üçüncü dekadında ortaya çıkmaktadır. Semptom başlangıcı ile kesin tanı arasında yaklaşık 5-8 yıllık bir gecikme oluşmaktadır. Tanı ve tedavi ile ilgili gelişmeler sayesinde son yıllarda yapılan çalışmalarda tanı gecikme süresinde artış olmadığı kaydedilmiştir. Potansiyel olarak daha uzun bir tanı gecikmesi ile ilişkili faktörler ise semptom başlangıcında daha genç yaş, kadın cinsiyet, negatif HLA-B27 durumu ve psöriazis (sedef hastalığı) varlığıdır.

## **2.4.2. Etiyoloji**

AS bir otoimmün hastalık olmasına rağmen genetik arka plan ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla gelişir. Geçtiğimiz dekatlarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, AS'nin etiyojisi bir dereceye kadar belirsizliğini korumaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar; genetik arka plan, immün reaksiyon, mikrobiyal enfeksiyon ve endokrin anormallik dahil olmak üzere AS'nin ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilecek bazı faktörleri ortaya çıkarmıştır (26).

### **2.4.2.1. Genetik Faktörler**

AS'nin oluşumunda genetik faktörlerin çok önemli olduğu kabul edilmiştir. AS ile genetik arasındaki korelasyon, AS'nin kalıtsal faktörleri ilk kez 1961'de aileler içinde doğrulandığından beri sürekli bir konu olmuştur (27). Genetik etkiler, AS belirtileri için hasta popülasyon varyantının %90'ından fazlasına katkıda bulunan patojenik faktörler olarak tanımlanmıştır (28,29).

AS'ye yatkınlık ve hastalığın şiddeti genetik faktörlerden etkilenir. Kronik bel ağrısı olan (inflamatuar bel ağrısı olması gerekmez) bir hastada HLA-B27'nin varlığı AS olasılığını %32'ye yükseltir. Ayrıca, inflamatuar sırt ağrısı olan bir hastada HLA-B27 pozitifliği, %47'lik bir AS olasılığı ile sonuçlanır. İnflamatuar bel ağrısı olan ve artmış CRP veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) olan bir hastada ise HLA-B27 pozitifliği AS için %78 artmış risk ile ilişkilidir. İnflamatuar bel ağrısı ve MRG anormallikleri olan bir hastada HLA-B27 pozitifliği ise bu riski %93'e çıkarır.

#### **2.4.2.1.1. HLA-B27 Alleli**

En önemli genetik faktörlerden biri, 1973 yılında keşfedilen majör doku uygunluk kompleksi (MHC) veya İnsan Lökosit Antijeni (HLA) olarak adlandırılan glikoproteinlerin sınıf I allel grubunda bulunan HLA-B27'dir (30). Altıncı kromozomun kısa kolu (6p) üzerine HLA lokusunun genleri gösterilmiştir. Çalışmalar, AS hastalarının %90-95'inin HLA-B27 pozitif olduğunu, HLA-B27 pozitif popülasyonların ise %1-2'sinin AS geliştirdiğini göstermiştir. Bu, HLA-B27 pozitif bireylerin AS geliştirip geliştirmeyeceğini esas olarak diğer (genetik ve epigenetik) faktörlerin belirlediğini gösterir. Etkilenen birinci derece akrabası olanlar için bu sayı %15-20'ye yükselmektedir. AS hastalarının HLA-B27 pozitif akrabalarında, genel popülasyondan HLA-B27 pozitif bireylere göre 16 kat daha fazla hastalığın tekrarlama riski vardır (31).

Kapsamlı araştırmalara rağmen, HLA-B27'nin hastalığın gelişimindeki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır. Patofizyolojideki rolü için bazı teoriler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bunların hiğbiri henüz kesin olarak hastalık ilişkili gösterilmemiştir.

#### **2.4.2.2. MHC Dışındaki Gen İlişkisi**

Tüm genom çalışmasından elde edilen veriler doğrultusunda MHC dışı genlerin de SpA patogenezindeki rolleri ortaya konmuştur. İlk olarak 2007'de AS için bir risk faktörü olarak rapor edilen Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1 (ERAP1) veya diğer adıyla ARTS1, günümüzde AS ile ilişkili en güçlü ikinci gen olarak kabul edilmektedir. HLA-B27 ile birlikte ERAP1, ailesel AS için genetik faktörlerin %70'inden sorumludur (32). Daha sonra yapılan araştırmalar ile aynı aileden diğer gen varyantları da tanımlanmıştır. Bunlar Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 2 (ERAP2), Lösil Sistinil Aminopeptidaz (LNPEP) ve Puromycine duyarlı Aminopeptidaz (NPEPPS) olarak gösterilmiştir.

Diğer immün aracılı hastalıklarla en büyük genetik örtüşme, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve lyak hastalığı ile olduğu görülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığında özellikle IL-23 yolundaki genleri içeren 17 lokusta örtüşme saptanmıştır. Fenotipik olarak, inflamatuvar barsak hastalığı AS'li hastaların yaklaşık %10'unda görülür, ancak %70'e varan oranda kolonoskopide histolojik bağırsak iltihabı kanıtı vardır. Psöriazis AS'li hastalarda sıklıkla görülen bir başka hastalıktır (%10-30). Bunların her ikisi de ortak patojenik yolları ve AS ile ortak risk alellerini paylaşır.

#### **2.4.2.3. Mikrobiyal Faktörler**

Gastrointestinal sistem, bağırsak mikrobiyotasını oluşturan milyarlarca mikroorganizma tarafından kolonize edilir. Mikrobiyota homeostaza katkıda bulunur. Bu tür homeostazın bozulması sonucunda, SpA dahil olmak üzere kişide farklı hastalıklara duyarlılığı etkileyebilecek disbiyoz meydana gelir. Barsak mikrobiyotasında değişiklik ve sonrasında barsak geçirgenliğinde artış neticesinde immün hücrelerin entez noktalarına g, Th-17 yolağının aktive olmasına ve bunun da enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir (33).

#### **2.4.2.4. Mekanik Stress**

Entezit, SpA'nın ayırt edici özelliğidir. Entez noktaları, mekanik kuvvetlerin kemik ve eklemlere iletildiği bölgelerdir. Bu bölgelerde oluşan mikro hasar ve/veya enfeksiyöz

faktörler genetik yatkınlık gösteren bir bireyde inflamatuvar süreci tetikleyebilir (34,35). Entezit, spor aktiviteleri gibi tekrarlanan mekanik aşırı yüklenmeden de kaynaklanabilir. Bu gibi durumlarda, entezit genellikle izole edilir ve kendiliğinden düzelir. Bunun aksine SpA sırasında ortaya çıkan entezit genellikle birden fazla bölgeyi etkiler ve kronikleşme eğilimindedir. SpA'lı hastaların entez bölgelerindeki inflamasyonu tetiklemek için daha düşük bir eşişe ihtiyacı olabilir. Bu nedenle hiç mekanik zorlama olmadan veya çok az mekanik stres ile entezit gelişebilir.

#### **2.4.2.5. Diğer Faktörler**

1973'de yapılan bir çalışmada , HLA-B27 ve AS'nin varlığının cinsiyete göre farklılık göstermesinin tespit edilmesi üzerine endokrin faktörler ile AS arasında bir etiyolojik ilişki olabileceğı görüşü sunuldu (36). AS'li 22 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada testis fonksiyonu tespit edilmiş ve azalmış testiküler testosteron (T) rezervi, yükselmiş Luteinize edici hormon (LH) seviyesi, östradiol/testosteron oranı (E2:T) inversiyonu ve hafif artmış östradiol (E2) seviyesi bulunmuştur (37). Bir başka çalışmanın sonuçları ise menstrüasyon döneminde aktif AS'li hastalarda östradiol düzeylerinin inaktif AS'li hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu yönündedir (38). Yapılan çalışmalardaki demografik veriler değerlendirildiğinde erkek baskınlığı, genç yaşta pik başlangıcı ve gebelikten sonra ilk belirtilerin artması gibi gözlemsel sonuçlar, seks hormonlarının AS'de rol oynadığı yönünde görüş sunulmasında önemli unsurları oluşturmuştur (39). Düşük düzeyde seks hormonları, özellikle dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), AS'li hastalarda kemik kaybına da katkıda bulunabilir (40).

Bakteriyel enfeksiyon, toksinler, sigara kullanımı, beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı, obezite, enerji metabolizması gibi çevresel faktörlerin AS ile ilişkili olan ya da diğer bazı genlerin epigenetik olarak değiştirilmesine katkıda bulunabileceğı belirtilmiştir (41).

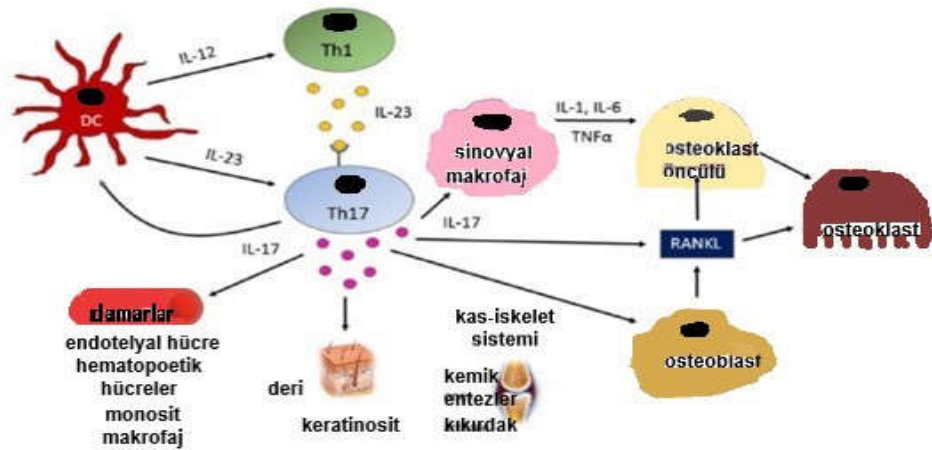
#### **2.4.2.6. İmmüno-Patogenez**

SpA ve birçok diğer romatolojik hastalıkların immün patogenezi sınıflandırılırken, oto-inflamatuvar ve oto-immün skalada çeşitli derecelerde yer aldığı görülmektedir. Oto-immünite esas olarak adaptif (kazanılmış) immün yanıtı içerir. Oto-inflamasyon ise innate immün sistemin (doğuştan gelen bağışıklığın) aktivasyonuna yol açar (42). SpA'nın çeşitli özellikleri, onu otoimmünite mekanizmasından ziyade oto inflamatuvar ile ilişkilendirir. Bu

nedenle, artritogenik peptidin tanımlanamaması ve HLA-B27 transgenik sıçanlarda CD8+ T hücrelerinin yokluğunda SpA benzeri hastalığın gelişmesi, otoimmün mekanizmaya karşı çıkmaktadır. Bununla birlikte, son çalışmalar SpA hastalarında CD74'e karşı daha yüksek bir antikor sıklığı tanımladı ve SpA patogenezinde otoimmünitenin olası bir rolü olduğunu düşündürdü. Son zamanlarda, patogenezinde muhtemelen hem doğal bağışıklığı hem de MHC-I T-hücresi ile ilişkili sitotoksik yanıtı içeren bir grup inflamatuvar hastalığı (SpA ve Behçet hastalığı dahil) birleştirmek için 'MHC-I-opati' terimi önerilmiştir (43).

#### 2.4.2.7. IL-23 / IL-17 yolağı

AS'de, IL-23/IL-17 immünolojik yolu ilişkisi ilk olarak; IL-23 reseptörü (IL-23R) tek gen polimorfizmini (SNP) tanımlayan 2007'deki bir GWAS çalışmasından gelmiştir (44). IL-23/IL-17 yolunun SpA patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu yolaktaki ana düzenleyici IL-23'tür. Esas olarak aktive makrofajlar ve dentritik hücreler gibi antijen sunucu hücreler tarafından sekrete edilir. Bu proinflamatuvar sitokin IL-12 ailesine ait olup p19 ve p40 gibi iki alt üniteye sahiptir. IL-23, Th-17 hücrelerini etkiler. IL-23'ün reseptörüne bağlanması sonucunda TNF-alfa, IL-17, IL-21, IL-22 ve IL 26 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gerçekleşir (45). IL-17 reseptörü osteoblast, osteoklast, sinovyal ve kondrositler gibi çeşitli hücrelerde bulunur ve sinovit, yeni kemik oluşumu gibi klinik bulguların oluşmasında rol alır ( Şekil 1).



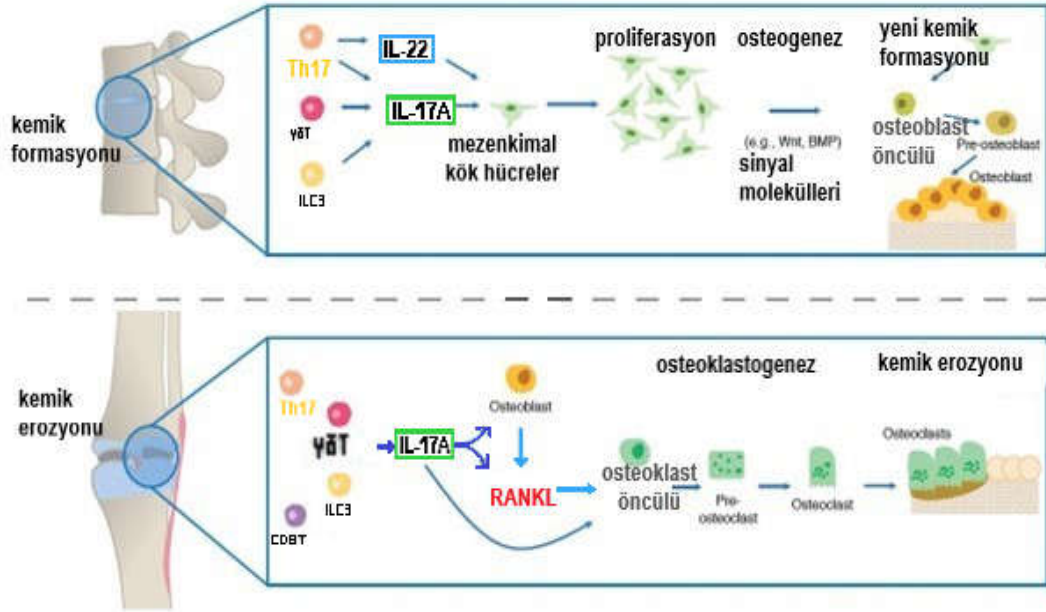
Th: T helper, IL: İnterlökin, DC: Dentritik hücre, TNFα: Tümör Nekroz Faktör-alfa

RANKL: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand

Şekil 1. IL-23/17 yolağının şematik gösterimi

Aktive CD4+ T (Th17) hücreleri, IL-17 üreten birincil hücrelerdir, ancak diğer birçok hücre tipi de önemli miktarlarda IL-17 üretebilir. IL-17, naif CD4+ T hücrelerinin IL-23 uyarımı sonrası Th-17 hücrelerine dönüşmesi ile salgılanır. IL-17 sitokinleri çok sayıda hücre üzerinde etkili olabilir. IL-17 reseptörünün tetiklenmesi ile çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ), metalloproteinazların ve kemokinlerin (CXCL8, CXCL1, CXCL5, CXCL2 ve CXCL10) ekspresyonunun yanı sıra osteoblastlar tarafından da RANKL üretimi gerçekleşir. Th-17 yolağındaki çeşitli sinyal iletileri ile seyreden süreçlerin osteoblastları uyarıcı etki yaptığı düşünülmektedir (35). IL-17A ile osteoblast ve osteoklast ilişkisi ve kemik formasyonu ile erozyonu ilişkisi (Şekil 2) ile gösterilmiştir.

IL-23/IL-17 eksenini, konak korumasına ve iltihaplanmaya çok önemli bir katkı sağlar (46). İnsanlarda, Th-17 hücrelerinin farklılaşması, diğer inflamatuvar sitokinlerin yanı sıra IL-23, TGF- $\beta$  ve IL-1 $\beta$  tarafından tetiklenebilir ve farklılaşmış immünoisitler ayrıca IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 ve CCL20 üretir (47).



$\gamma\delta$  T: Gamma delta T hücreleri, ILC3: Tip 3 doğuştan gelen lenfoid hücreler

RANKL: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand

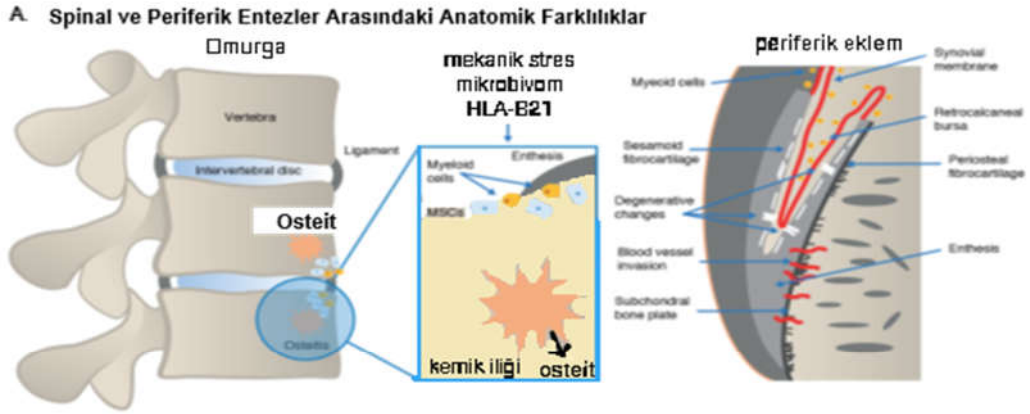
Şekil 2. IL-17A ile Osteoblast ve Osteoklast ilişkisi (48)

IL-23/IL-17 yolağıının işlev bozukluğu, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), RA ve SpA dahil olmak üzere insan immünolojik prosedürleriyle ilgili birçok hastalıkta

tanımlandı (41). IL-17 ve IL-23, akSpA ve psoriatik artrit için majör sitokinler olarak işlev görür (33). IL17'nin altı adet alt tipi tanımlanmıştır. En yaygın incelenen IL-17 alt tipi ise IL-23 ekspresyonu dahil olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenen IL-17A'dır. IL-17A, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta işlev gören ve spesifik olarak bakteri ve mantar bağışıklığının yanı sıra doku onarımındaki etkilere aracılık eden dimerik bir glikoproteindir (48). Yakın dönemde IL-17F'nin de enflamatuvar artrit patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir.

IL-17A; IL-23 ve TNF ile, entezitin önemli bir efektör sitokinidir ve prostaglandin E2 ve IL 23/IL-17 ekseninin kalıcı aktivasyonu, entezlerin iltihaplanmasını başlatır. Bu inflamasyon uzarsa AS'nin karakteristik kemik hasarına yol açar (49). IL-17A, AS'nin belirgin bir özelliği olan kronik ağrıda da kritik bir rol oynar. İnflamatuvar ağrıyı doğrudan modüle ettiği gösterilmiştir; IL-17 enjeksiyonu, murin artrit modellerinde nosiseptörlerin artan uyarılabilirliğini ve nötrofil toplanmasını ortaya çıkarır (50). Bununla birlikte, koruyucu işlevine rağmen, IL-17 yolunun aşırı aktivasyonu, otoimmün bir yanıt oluşumuna veya inflamatuvar hastalıklara yol açabilir. AS hastalarında serum IL-17 seviyeleri, hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterir (51). Ayrıca IL-17 seviyelerinin Psöriatik artrit (PsA) hastalarında, sinovyal sıvıdaki düzeylerinin serumdan daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (52) (**Şekil 3**).

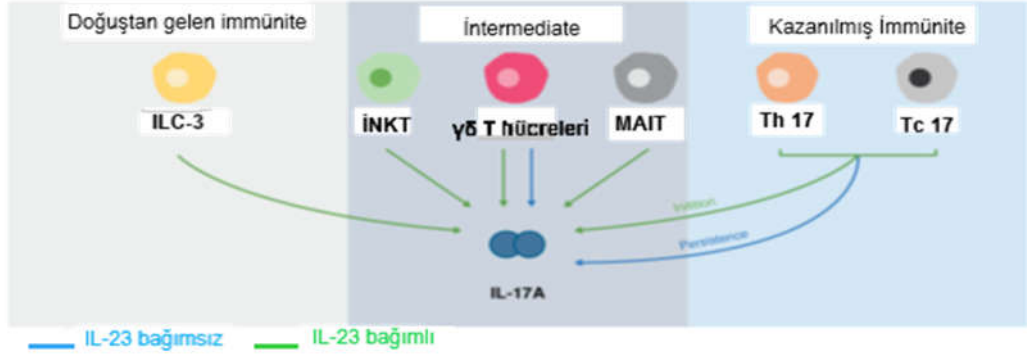
İlginç bir şekilde, IL-23 reseptörünün iki alt biriminden biri olan p40 ve p19'un sırasıyla Ustekinumab ve Guselkumab ile bloke edilmesi, PsA'da etkinlik gösterirken AS'de etkili olmamıştır (53). Bu nedenle SpA alt kümesine göre IL-23 veya IL-17'yi hedeflemenin farklı etkileri görülmüş ve tedavi seçiminde rol alan unsurlardan olmuştur



**B. AS, PsA, PsO'da farklı sitokin etkileri**

	AS	PsA	PsO
IL-23	-	+	++
IL-17A	++	++	++
TNF	+	+	+

**C. Spinal Entezlerdeki IL-17A üretimi**



**AS:** Ankilozan Spondilit, **PsA:** Psöriatik Artrit, **PsO:** Psöriyazis, **ILC-3:** Tip 3 doğuştan gelen lenfoid hücreler, **TNF:** Tümör Nekroz Faktör, **IL:** İnterlökin, **INKT:** İnvariant doğal öldürücü T hücreleri, **γδ T:** Gamma delta T hücreleri, **Th:** T helper, **MAIT:** Mukoza ilişkili invariant T hücreleri

**Şekil 3-** TNF- $\alpha$ , IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin SpA patogenezi üzerine etkileri (54–56)

**2.4.3. SpA Klinik Özellikler ve Bulgular**

SpA oldukça heterojen bir klinik prezentasyona sahip hastalık grubudur. Hastalık sürecinde kas-iskelet sistemi ve eklem dışı semptomların birleşimi şeklinde görülür. AS'de sıklıkla saptanan sistemik bulgular ve semptomlar; subfebril ateş, iştah kaybı, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve azalmış yaşam kalitesidir. Bu bulgular hastalığın şiddetine bağlı olarak artıp tedavi yanıtı ile azalabilmektedir (57).

### **2.4.3.1. Kas – İskelet Sistem Bulguları**

Vücutun hangi bölümlerinin ağırlıklı olarak etkilendiğine bağlı olarak periferik veya aksiyal tutulum ve ilişkili semptomlar görülmektedir. Omurgayı tutan bununla birlikte periferik eklemleri ve eklem dışı dokuları da etkileyen akSpA'da, inflamatuvar omurga ağrısı en karakteristik klinik bulgudur. Her iki form da inflamatuvar sırt ağrısına, sertliğe-katılığa ve kemik formasyon değişikliğine neden olan aktif inflamasyon ile karakterizedir.

#### **2.4.3.1.1. Aksiyal Semptomlar**

##### **2.4.3.1.1.1. İnflamatuvar Bel Ağrısı**

İnflamatuvar bel ağrısı akSpA'lı hastaların %75'inde ilk klinik bulgudur. Klasik olarak ağrı lomber bölgede veya lumbosakral bileşkede başlar. Tipik olarak, birkaç ay sonra kalıcı hale gelen, sinsi başlangıçlı donuk bir ağrıdır. Ağrı, dinlenme ve hareketsizlikle kötüleşir, egzersiz ve NSAİİ ile düzelir. Sabah tutukluğu genellikle 30 dakikadan fazladır. Gece ağrısı hastaları uykudan uyandırabilir. Semptomlar aralıklı alevlenmeler ve remisyon ile hafif olabilir. Esas olarak klinik deneylerde kullanılmak üzere üç farklı IBP kriter seti önerilmiştir (58–60).

##### **2.4.3.1.1.2. Göğüs Ön Duvarı Ağrısı**

SpA'lı hastaların yaklaşık %15'inde ve akSpA'lı hastaların %45'ine varan oranda görülür. Sternoklaviküler, manubriosternal, kondrosternal veya kostokondral eklem tutulumu sonucu oluşmaktadır. Bu, göğüs genişlemesinin azalmasına neden olabilir.

#### **2.4.3.1.2. Periferik bulgular**

Periferik artrit, entezit, daktilit olarak prezente olabilir.

##### **2.4.3.1.2.1. *Periferik Artrit***

Periferik artrit tipik olarak asimetriktir, oligoartikülerdir ve alt ekstremitelerde baskındır (61). AS'de hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkması agresif hastalık aktivitesi için bir belirteçdir (62). Üst ekstremitte tutulumu en tipik olarak PsA ile ilişkilidir. Distal interfalangeal eklemlerin sık tutulumu ile romatoid artrit ayırt edici özellik göstermektedir. Kalça ve omuzlar en sık etkilenen eklemlerdir. Bu, sınırlı hareket aralığına ve fleksiyon deformitelerine yol açabilir.

#### **2.4.3.1.2.2. Daktilit (Sosis Parmak)**

Tüm parmağının inflamasyona bağlı olarak şişmesi sonucu oluşur. Bu özelliği ile sinovitten ayrılır. Tamamen spesifik olmasa da SpA'nın karakteristik özelliklerinden birisidir. Sinovit, entezit, tenosinovit ve yumuşak doku şişmesinin bir kombinasyonu olarak oluşmaktadır.

#### **2.4.3.1.2.3. Entezit**

Bağların, tendonların, fasyanın ve eklem kapsüllerinin kemiğe tutunma yerleri entez bölgeleri olarak isimlendirilir. Entezlerin ağrılı inflamasyonu, SpA'nın ayırt edici patolojik özelliğidir. Psöriatik artritte öne çıkan patolojik lezyondur. Entezit, SpA'da çok yaygın bir belirtidir ve hastaların %25-40'ında görülür (7). En sık tutulan bölgeler aşıl tendonları, plantar fasya, iliak crestler, büyük trokanterler, iskial tüberositler, tibial tüberküller ve dirsek epikondilleridir (63).

### **2.4.3.1.3. Eklem Tutulumu ve Komplikasyonları**

#### **2.4.3.1.3.1. Ankiloz**

akSpA'lı hastalarda ligamentlerin, kostovertebral ve sternokostal eklemlerin kemikleşmesinden kaynaklanan aksiyal iskeletin ankilozla doğru ilerlemesi görülebilir ve bu durum hastalar açısından en önemli endişe oluşturan unsurlardan biridir. Hastalık progresyonunda daha ileri vakalarda, patogeneizde yer alan iltihaplanma fibrozise ve kalsifikasyona yol açarak eklem esnekliğinin kaybolmasına ve omurganın kaynaşmasına neden olarak hareketsiz bir pozisyona sahip “bambu ”ya benzer görünüme neden olabilir. Bu durum geliştiğinde spinal hareket tüm planlarda kısıtlanır (64). İlk değişiklik lomber lordoz kaybıdır. Ardından torasik hiperkifoz gelişir ve ciddi vakalarda boynun öne eğilmesi de görülebilir. AS'de kalça ve omuz tutulumu da görülebilir. Bu durum hareket kısıtlanması ve ağrıya neden olur. Kalça eklemi tutulumu, erişkinlerde ağır hastalık bulgusu olarak kabul edilir. Kalça tutulumunun ilerlemesi durumunda total kalça protezi gerekebilir. Kalça tutulumu diğer eklemlere göre daha sık bilateral olma eğiliminde ve radyolojik olarak inflamatuvar artritlerde olduğu gibi konsantrik daralma şeklinde belirmektedir (65). AS'li bir hastada görülen tipik kambur duruş; boyun fleksiyon deformitesi, torasik hiperkifoz, normal lomber lordoz kaybı ve kalça fleksiyon deformitelerinin beraber görülmesiyle olur (66). Göğüs duvarı hareketi kısıtlı hastalarda ağır vakalarda solunum yetmezliği ortaya çıkabilir.

#### **2.4.3.1.3.2. Fraktür ve nörolojik komplikasyonlar**

SpA, iltihaplanma bölgelerinde yeni kemik oluşumu ile ilişkili olmasına rağmen, uzun süredir devam eden SpA'da spinal osteoporoz sıklıkla görülür ve kırık riskinde artışa neden olur. Osteoporoz hastalık seyirinde erken dönemlerde görülmesine rağmen, hastalık sıklıkla geç tanı aldığı için bu dönemde daha çok yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesi önemlidir (67). Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma hastalığın erken dönemlerinde ve özellikle de aktif AS'li hastalarda görülebilmektedir (68).

AS'de özellikle ilerleyen hastalıkla birlikte vertebra kırık riskinin arttığı bilinmektedir. Değişen biyomekanik ile sert, ankiloze omurgada çok az travmadan sonra bile oluşabilen kırıklar görülmektedir. Omurga kırıklarının çoğu alt servikal omurgada, ardından torasik omurgada meydana gelir ve önemli bir oranda çok seviyeli kırıklar gelişebilir (69). AS'de görülen omurga kırıkları tipik olarak yatay düzlemde (horizontal) oluşur. Ayrıca disklerde kalsifikasyon sonucu transdiskal veya vertebral cisim (transkorporal) yoluyla meydana gelebilir. Bu tablo genellikle hiperekstansiyon yaralanmalarında ekstansiyon-distriksiyon kuvvetlerinin bir sonucunda gelişir. AS'de spinal kırıkları takiben spinal kord yaralanması riski önemli ölçüde artar ve paraparezi veya kuadripareziye yol açabilir. Bu nedenle omurganın ortopedik korse veya cerrahi işlemle immobilizasyonu düşünülmelidir. AS'nin nörolojik belirtilerinin çoğu spinal kırıklara bağlı sinir sıkışması ile ilgilidir.

#### **2.4.3.2. Eklem Dışı Bulgular**

##### **2.4.3.2.1. Üveit (İritis ya da İridosiklit)**

Akut ön üveit, SpA'da eklem dışı belirti olarak en sık görülen klinik tutulumdur. AS'li hastaların %20-30'unda ve nr-akSpA'da yaklaşık %15'inde görülür. Üveit ataklar şeklinde görülebilir ve bu gruptaki hastaların %25'inden fazlası birden fazla epizod yaşar. Üveit insidansı HLA-B27 pozitif hastalarda daha yüksektir ve hastalık süresi ile korelasyon mevcuttur. Semptomlar ise tipik olarak tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi, artan gözyaşı üretimi ve bulanık görme şeklinde izlenebilir. PsA veya enteropatik SpA ile gelişen üveit daha kronik ve bilateral olma eğilimindedir ve daha sıklıkla posterior elementleri içerir (70).

##### **2.4.3.2.2. Dermatolojik tutulum**

AS'li hastaların %10 ila %25'inde eşlik eden psöriazis lezyonları vardır. Öte yandan psöriazis tanılı hastaların %5'inde sakroiliyak eklemi ve omurga tutulumu görülür. Eşlik eden sedef hastalığı olan hastalarda periferik eklem tutulumu daha fazla oranda görülür. Ayrıca

yapılan çalışmalarda sedef hastalığı ile birlikteliğin, izole SpA'dan daha kötü bir hastalık seyrine neden olduğu tespit edilmiştir (70).

#### **2.4.3.2.3. Gastrointestinal tutulum**

SpA'da İBH prevalansı %6 ila %15 arasında değişmektedir. Ayrıca, incelenen bağırsak biyopsileri değerlendirildiğinde SpA hastalarının yaklaşık %60'ında subklinik mikroskobik inflamatuvar lezyonlar görülmüştür. Bu tür hastaların takip çalışmaları, 5 yıl içinde %5-20 oranında İBH geliştireceğini göstermektedir (71).

#### **2.4.3.2.4. Diğer tutulumlar**

Kardiyak tutulum ve buna bağlı klinik tablo nadirdir ancak şiddetli olabilir. Kalp bloğu en sık görülen bulgudur. Aseptik endokardite sekonder aort yetmezliği de hastalığın ciddi bir kardiyak belirtisi olabilir (63). Akciğer tutulumunda ise restriktif paternde akciğer hastalığı, son dönem hastalıkta ortaya çıkabilir ve bunun sonucunda sınırlı göğüs ekspansiyonu meydana gelebilir. Apikal fibrozis şiddetli hastalıkta ortaya çıkabilir (72). Böbrek tutulumu ile ilgili AS'de IgA nefropatisi bildirilmiştir. Amiloidoz, uzun süredir devam eden ciddi hastalıkta çok nadir görülen bir komplikasyondur (73).

#### **2.4.3.3. Komorbiditeler**

SpA'da en sık görülen komorbid durumlar kardiyovasküler olaylar, osteoporoz, gastro duedonal ülserdir. Bu artan risk, hastalığa bağlı sistemik inflamasyon veya tedavisi ile açıklanabilir. Komorbid durumların hastalığın aktivitesinde, fonksiyonel işlev yeteneğinde, hasta yaşamı ve mesleği ile ilgili sonuçlarda ve mortalite üzerinde zararlı bir etkisi vardır. Kronik, sistemik inflamasyon hızlandırılmış ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar sık görülür.

Fibromiyaljiye bu hasta grubunda özel olarak dikkat etmek gerekir. Romatizmal hastalıklar ile sıklıkla ilişkisi mevcuttur ve SpA grubunda bu ilişki hastaların %15-25'inde rapor edilmiştir. Bazı durumlarda fibromiyalji ve SpA arasında ayırıcı tanı yapmak zor olabilir çünkü her iki durumda da klinik özellikler, özellikle de entezlerde ağrı ortak tutulum şeklinde karşımıza çıkabilir. Ayrıca, fibromiyaljinin bir arada bulunması tedavi etkinliğini etkileyebilir. Bu nedenle SpA hastalarında fibromiyaljiyi saptamak önemlidir. Fibromiyalji Hızlı Tarama Aracı (FiRST) ile anket şeklinde hastalarda değerlendirme ve doğrulama yapılabilmektedir (74).

#### **2.4.4. Laboratuvar Bulguları**

SpA grubu hastalıklar için tanı koyduracak nitelikte spesifik bir laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır ancak bazı parametreler tanıda yol gösterici olabilir ve hastalık takibinde ve tedavi izleminde kullanılabilir.

##### **2.4.4.1. HLA-B27**

Etnik gruplar arasında farklılıklar olmakla birlikte, Kafkas coğrafyasında HLA-B27 SpA'lı hastaların yaklaşık %80'inde ve aynı zamanda sağlıklı bireylerin %8'inde mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yüksek duyarlılık (%83-96) ve özgüllük (%90-96) ile özellikle kronik sırt ağrısı olan hastalarda SpA tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir (75).

##### **2.4.4.2. Akut Faz Reaktanları**

Ak-SpA'lı hastaların %40'ında ESH ve CRP yükselir. Artan CRP, ak-SpA için ASAS sınıflandırmasında kullanılan özelliklerden biridir. Ancak bu inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri, AS'de hastalık aktivitesinin izlenmesinde, RA gibi hastalıklardan daha az faydalıdır ve aksiyel belirtilerden çok periferik eklemlerdeki hastalık aktivitesi ile ilgili olabilir (76). nr-akSpA hastalarda yapısal progresyon riski ile yüksek CRP düzeyleri arasında bağlantı vardır. Öte yandan artan CRP seviyeleri, TNFi ile tedaviye iyi bir yanıt için de öngörü sağlar.

##### **2.4.4.3. Diğer Biyobelirteçler**

Birkaç çalışma SpA'lı hastalarda kalprotektinin serumda veya dışkıda sağlıklı kontrol grubuna göre yükseldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, tanıda kullanılmak üzere veya hastalık aktivitesinin bir biyobelirteci olarak kabul edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **2.4.5. Görüntüleme Bulguları**

##### **2.4.5.1. Direkt Radyografi**

Omurga, sakroiliyak eklemlerin ve periferik eklemlerin düz radyografileri çeşitli yapısal değişiklikleri gösterebilir. Bununla birlikte, direkt grafiler ile erken dönemde tanı aşamasında yararlı sonuçlar alınamayabilir çünkü yapısal değişiklikler, iltihaplanmanın kendisinden ziyade hastalık sürecindeki kronik inflamasyonun sonuçlarını yansıtır.

##### **2.4.5.1.1. Sakroiliyak Eklemler**

Radyografik sakroiliit AS'nin ayırt edici özelliğidir. Sakroiliyak eklem ve omurgadaki yapısal değişikliklerin belirlenmesinde konvansiyonel radyografi altın standarttır. Düz

radyografilerde görünür hale gelmesi birkaç yıl alır. Sakroiliit genellikle çift taraflıdır, eklem sinovyal zar ile kaplı alt 1/3 kısmından başlamaktadır. En erken görülen değişiklikler, subkondral kemiğin kortikal sınırlarının düzensizleşmesidir ve bulanık bir görüntü şeklinde grafi bulgusu verebilir. Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondrol kemiğin inflamasyonu nedeni ile subkondrol kemiğin rezorpsiyonuna bağlı olarak eklem aralığında genişleme görülmektedir (yalancı genişleme). Bunu erozyonlar takip eder. Hastalık progresyonu ile zamanla eklem aralığındaki ligamentlerde fibrozis, kalsifikasyon, ossifikasyon gelişir ve ileri dönem bulgusu olarak ankiloz gelişir (77). Radyografik sakroiliit, New York derecelendirme sistemine göre derecelendirilir (11).

#### **2.4.5.1.2. Omurga**

Omurganın radyografik bulguları tipik olarak vertebrada oluşan entezit ve bunun sonucunda gelişen bazı patolojik durumları yansıtır. Vertebral entezit sonucunda komşu iki vertebral korpusta skleroz oluşur. AS'deki omurga hasarının ayırt edici özelliği, karakteristik kemik çıkıntılarının yani sindesmofitlerin gelişmesidir Anulus fibrosus kalsifikasyonu sonucunda sindesmofit meydana gelir. Fokal skleroz (parlak köşe) ve erozyon (Romanus lezyonu), annulus fibrozusun vertebral uç plakasının ön köşesine bağlandığı yerde gelişir ve erken AS'nin göstergesidir (78).

Sindesmofitlerin progresif olarak büyümesi intervertebral diskler arasında köprüleşmeler oluşturarak ankilozu neden olabilir. Hastalık progresyonu ile yıllar içerisinde bu sindesmofitlerin köprüleşmesi ile “*bambu kamışı*” olarak da adlandırılan ileri dönem patolojik vertebra görüntüsü oluşur.

#### **2.4.5.1.3. Periferik Eklemler**

Periferik eklemlerin radyografileri, entezit ile ilişkili kemikleşme kanıtlarını gösterebilir.

#### **2.4.5.2. MRG Bulguları**

MRG (manyetik rezonans görüntüleme) inflamatuvar lezyonları, düz radyografilerde kesin lezyonlar görülmeden çok önce saptayabilir. Uzun yıllardır sakroiliak inflamasyonun erken tanısı için kullanılmaktadır. Erken akSpA'nın klinik şüphesi yüksek olduğunda ancak Sİ (sakroiliyak) eklemlerinin standart radyografisi normal olduğunda veya yalnızca şüpheli değişiklikler gösterdiğinde, MRG sakroiliit ve entezit için kesin kanıt sağlayabilir. Sİ eklem MR görüntülemesinin, sakroiliiti tespit etmede düz radyografi veya Bilgisayarlı Tomografi

(BT)'den daha sensitif olduğu gösterilmiştir. MRG ile erken aktif inflamasyon bulgularının, direkt grafide destrüktif görüntü yerleşmeden 3-7 yıl önce gösterilebildiği vurgulanmaktadır (79). Tercih edilen sekanslardan T1-w turbo spin-echo kronik yağlı değişiklikleri gösterir. T2 ağırlıklı yağ baskılanmış [T2wFS (fatty suppressed)] ve STIR (short tau inversion recovery) görüntüleri ise yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olan suyu gösterir. Bu sayede inflamasyonu yansıtan kemik iliği ödemi yağlı dokulu bölgelerde göstermede kullanılır (80). Ayrıca intravenöz gadolinyum-dietilenetriamin penta-asetik asit (Gd-DTPA) enjeksiyon sonrası T1 ağırlıklı sekans MRG; periartiküler kemik iliği ödemi, kapsülit/entesit değerlendirilmesinde kullanılabilir ancak akSpA'da rutin tanı taramaları için gadolinyum veya kontrastın düzenli kullanımını artık önerilmemektedir. Bunun yanı sıra aktif AS'li hastalarda tedaviyi izlemek için MRG hasta takiplerinde kullanılabilir (81).

#### **2.4.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT'nin yumuşak doku değişikliğini saptama yeteneği zayıftır ve genellikle yapısal hasar oluşana kadar normaldir. Bilgisayarlı tomografi yüksek radyasyon riski olup aktif inflamasyonu göstermemektedir. Sakroiliyak eklemlerin kronik değişikliklerini göstermede ise çok yararlı olduğu bilinmektedir (82). BT, erozyonu saptamak için radyografiden daha duyarlıdır ancak sakroiliit tanısını koymak için rutinde önerilmez. Bununla birlikte son yıllarda düşük doz BT ile ilgili çalışmalarda çok düşük radyasyon maruziyeti ile oldukça başarılı sonuçlar öngörülmektedir (83).

#### **2.4.5.4. Ultrasonografi**

Ultrasonografi (USG) yöntemi; periferik artrit ve entezitlerin tespiti için ideal bir yöntem iken aksiyel iskeletin değerlendirilmesi için uygun olmadığı belirtilmiştir (82). Kontrastlı doppler USG'nin sakroiliit için yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsa da AS'de USG'nin rolü minimaldir (84).

#### **2.4.6. Ayırıcı Tanı**

Bel ağrısına sebep olan Diffüz İdiopatik İskelet Hiperostozu (DISH) hastalığı ile AS sıklıkla karışabilmektedir. Ancak bu hastalıkta sindesmofitler daha büyük ve asimetriktir, sakroiliit ise yoktur. Buna ek olarak DISH hastalığında faset eklem tutulumu görülmemektedir. Ayrıca osteitis kondensans ilii, fibromyalji, ailevi akdeniz ateşi gibi inflamatuvar aksiyel ağırlı klinik durumlar dışlanmalıdır.

Ankilozan spondilit hastalarında entezit semptom olarak sık görülmektedir. Ancak AS dışında görüldüğü hastalıklar da mevcuttur ve ayırıcı tanıda da göz önünde bulundurulmalıdır. Romatoid Artrit, Reiter Sendromu, Psöriatik Artrit, İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Lyme Hastalığı, Lepre, geç başlangıçlı oligoartiküler juvenil artrit entezit ile seyreden inflamatuvar diğer hastalıklara örnek olarak verilebilir.

#### **2.4.7. Morbidite, Mortalite ve Prognoz**

akSpA'da sık görülen morbiditeler; anksiyete, koroner kalp hastalığı, malignite, hipertansiyon, depresyon ve diyabet olarak sayılabilir. nr-akSpA ve AS arasında morbidite farkı açısından yapılan çalışmada morbidite yükleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir (85). İnflamasyonu etkili bir şekilde tedavi etmek kardiyovasküler riskin de azalmasını sağlar (86).

AS'de prognoz ve mortaliteyi etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bazı faktörlerin varlığı hastalığın kötü prognoza sahip olacağını gösterir ve hastalar takiplerinde bu açıdan da değerlendirilmeli ve tedavi seçimlerinde bu durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır (87);

- Kalça tutulumu
- NSAİİ'lerin zayıf etkinliği
- Yüksek ESH
- Lomber omurganın hareket açıklığında kısıtlanma
- Oligoartrit
- 16 yaşından erken başlangıç

Bunların yanı sıra erkek cinsiyet, sigara içimi, radyografik değişikliklerin şiddetinin artması, bir hastalık aktivite indeksi ile değerlendirildiğinde aktif hastalık tespiti, fonksiyonel bozulma, daha düşük eğitim düzeyi, SpA ile ilgili diğer hastalıkların varlığı, üveit hikayesi de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak HLA-B27 pozitifliği, ileri yaş, entezit varlığı ve CRP yüksekliği de kötü prognozun diğer göstergeleri arasında bulunmaktadır (88).

AS'li hastalar arasındaki mortalite, genel popülasyondan yaklaşık 1,5 kat daha fazladır. AS'li hastaların en az üçte birinin ağır hastalık seyrine sahip olduğu ve yaşam süresinin kısaldığı sonucuna varılabilir (89).

#### **2.4.8. Tedavi Değerlendirmesi ve İzlemede Kullanılan Araçlar**

akSpA gibi birden fazla bölge ve organı etkileyen, çeşitli belirti ve semptomlara sahip olabilen ve çeşitli tedavilerin mevcut olduğu hastalıklarda değerlendirme ve izlem önemlidir. ASAS, AS'de kullanılmak üzere yorgunluk, işlev, ağrı, hasta genel değerlendirme ve omurga sertliğini temel alanlar olarak belirlenmiştir.

Ankilozan spondilit hastalarını bireysel değerlendirebilmek için 1995 yılında ASAS bir çekirdek set oluşturmuştur (90). Zamanla bu kriterler geliştirilmiş ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde ASAS grubunun ASAS20, ASAS40 ve ASAS5/6 yanıt kriterleri yaygın olarak çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (91). Son yıllarda aynı grup tarafından hastalık aktivitesini belirlemek için Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) geliştirilmiştir.

##### **2.4.8.1. Hastanın Global Değerlendirilmesi**

Hasta tarafından raporlanan sonuçlar kronik hastalıklarda hasta deneyimlerini ve hastalık nedenli ağrılarını ölçme ve değerlendirmede kullanılan önemli araçlardır. Bu araçlar kullanılırken değerlendirmeler, sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) veya Vizüel Analog Skala (VAS) ile yapılır. NRS için 0'dan 10'a kadar rakamlar içeren ölçek kullanılır. VAS için de 10 cm uzunluğunda bir ölçek kullanılır. VAS, "hiç ağrı yok" ve "olabildiğince kötü ağrı" gibi uç noktaları tanımlayan düz bir çizgiden oluşur (90). Cevaplar NRS veya VAS ile kaydedilir ve skorlandırılır: 0 puan; ağrı yok – 10 puan; çok şiddetli ağrıyı tanımlar.

##### **2.4.8.2. Fiziksel Fonksiyon**

Fiziksel fonksiyon, aksiyal SpA'da önemli bir sonuçtur. akSpA'da fonksiyonu ölçmek için iki indeks kullanılır: Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Dougados Fonksiyonel İndeksi (DFI) (92,93).

BASFI 10 soru içerir; Bunlardan 8'i fonksiyonel anatominin yönlerine atıfta bulunur ve 2'si günlük yaşamla başa çıkma yeteneği ile ilgilidir. Toplam BASFI puanı, 10 sorunun ortalamasıdır ve 0 ile 10 arasında değişir. Bugüne kadar, DFI neredeyse hiç kullanılmamaktadır ve artık klinik uygulama veya araştırma için önerilmemektedir.

##### **2.4.8.3. Omurga Hareketliliği Ölçümü**

Omurga hareketliliğini değerlendirmek için birçok araç geliştirilmiştir. ASAS; göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober testi, oksiput-duvar mesafesi (OWD), servikal rotasyon ve lateral spinal fleksiyonun değerlendirilmesini olumlu olarak tavsiye etmiştir (94,95). Lateral

spinal fleksiyona alternatif olarak Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) de kullanılabilir (96). BASMI skorunun yüksekliği hareket kısıtlılığının fazla olduğunu işaret eder. Günümüzde ASAS, BASMI-10 veya BASMI-lineer 'in kullanılmasını önermektedir (97).

#### **2.4.8.4. Periferik eklemlerin değerlendirilmesi**

akSpA'da periferik eklem tutulumu siktir ve 44 eklem sayımı kullanılarak değerlendirilebilir. Bu eklemler omuz dirsek, elbileği, diz, ayakbileği, akromiyoklavikular eklem, sternoklavikular eklem, metakarpofalangeal, metatarsfalangeal ve interfalangeal eklemler olarak özetlenebilir. Şişliğin varlığı kaydedilmelidir ve toplam puan 0 ile 44 arasında değişir (98).

#### **2.4.8.5. Entezler**

Entezit, akSpA'nın tipik bir özelliğidir ve bu bölgelerde iltihaplanma anlamına gelir (99). AkSpA'da enteziti değerlendirmek için ilk araç Mander Entezit İndeksi (MEI) olarak bilinir (100). Bu indekste, 66 entezal bölgeye uygulanan lokal baskı sonrasında hastaların ağrı duyusu ölçüsü kategorize edilir ve şiddetine göre 0 ve 3 arasında puanlandırma yapılır.

Alternatif olarak zamanla daha az parametre içeren çeşitli indeksler önerilmiştir. Bunlara San Francisco Entezit İndeksi (SFI), Berlin Entezit İndeksi (BEI) ve Maastricht AS Entezit Skoru (MASSES) dahildir. Bu indekslerin akSpA'daki enteziti güvenilir bir şekilde yansıttığı gösterilmiştir. (100). MASSES 13 bölge içerir ve her bölge entezit için yalnızca 0 (yok) veya 1 (mevcut) değerlerini alır (101).

#### **2.4.8.6. Akut Faz Reaktanları**

Artmış ESR veya CRP hastaların sadece %30-40'ında mevcuttur. Normal bir değer varlığı, inflamasyon olması durumunda da görülebilir. akSpA ile birlikte periferik eklem tutulumu veya inflamatuvar bağırsak hastalığı varsa, akut faz reaktanları daha sık yükselir (102). Bazı çalışmalar , hastalık alevlenmelerini izlemek veya tedaviye daha olumlu bir yanıtı tahmin etmek için ESR veya CRP'nin kullanılmasını önermektedir (103).

#### **2.4.8.7. Omurganın Radyografik Değerlendirmesi**

akSpA'da omurganın radyografik hasarını değerlendirmek için birkaç puanlama yöntemi önerilmiştir. En iyi onaylanmış ve ASAS tarafından önerilen, modifiye Stoke AS Omurga Skoru'dur (mSASSS) (104). mSASSS'de, lateral bir görünümde servikal ve lomber omurganın ön kısımları kareleşme ve/veya erozyon ve/veya skleroz (bölge başına 1 puan), köprü oluşturmayan sindesmofitler (bölge başına 2 puan) ve /veya sindesmofitlerde

köprüleme (bölge başına 3 puan veya vertebral birim başına 6 puan) olarak skorlama yapılır. Toplam puan 0 ile 72 arasında değişmektedir.

Toplam 24 vertebra alanın ön kısımları değerlendirilir. Servikal-C2 alt kenarından Torakal-Th1 vertebra dahil olmak üzere ve Th12 alt kenarından Sakral-S1 üst kenarı dahil olmak üzere skorlamaya katılır.

#### **2.4.8.8. Hastalık Aktivite İndeksleri**

Hastalık aktivite indeksleri, akSpA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin izlenmesi için giderek daha popüler hale gelmiştir ve kullanımı artmaktadır. BASDAI (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi) (105) ve ASDAS (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru) (106) klinik uygulama için mevcut olan en önemli indekslerdir.

##### **2.4.8.8.1. BASDAI**

BASDAI; AS'nin majör semptomları olan yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklemler, entezler, sabah tutukluğunun yoğunluğu ve sabah tutukluğunun süresi ile ilgili altı soru içermektedir. Her soru bir NRS veya 10 cm VAS üzerinde puanlanır ve nihai BASDAI puanı, ilk dört soru ile son iki sorunun ortalaması toplanarak ve sonucu beşe bölerek hesaplanır:

→ **Skor:** 0 (hastalık aktivitesi yok) ile 10 (çok aktif hastalık) arasında bir sonuç alır.

Kestirim değeri (cut-off) olarak 4 değeri, aktif hastalığı tanımlamak için sıklıkla kullanılır ancak bu sınır düzeyinin kesin bir gerekçesi yoktur. Genel pratik uygulamada 4 ve üzeri skora sahip hastalar aktif, altındakiler ise inaktif olarak değerlendirilmektedir. BASDAI'nin önemli bir dezavantajı, tamamen uzman odaklı olmasıdır. BASDAI halihazırda en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksidir.

##### **2.4.8.8.2. ASDAS**

ASDAS, kısmen fikir birliğine dayalı, veriye dayalı bir endekstir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için hasta tarafından raporlanan sonuçlar kullanılarak omurga ağrısı, periferik eklemlerde ağrı/şişlik düzeyi, sabah tutukluğunun süresinin yanında (bu ilk 3 soru BASDAI'den elde edilmiştir) hastalık aktivitesinin hasta global değerlendirmesi ve laboratuvar tetkik sonuçları olarak ESH veya CRP sonuçlarını da içerir. Kullanılan parametreye göre ASDAS-CRP veya ASDAS-ESH olarak kaydedilir. ASDAS-CRP hem klinik uygulamada hem de klinik deneylerde kullanım için ASAS tarafından tavsiye edilmektedir ancak ASDAS-ESH de kullanılabilir.

ASAS, hastalık aktivitesi durumları için resmi olarak doğrulanmış eşik seviyelerine sahiptir: <1.3'ün altındaki bir ASDAS değeri inaktif hastalığı; 1.3-2.1 arası orta hastalık aktivitesi ; 2.1-3.5 arası yüksek hastalık aktivitesi ve 3.5'in üstü ise çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir (107).

#### **2.4.8.9. Tedaviye Yanıt ve Remisyon Kriterleri**

AS'li hastaların tedavilere yanıtlarının değerlendirilmesinde ASAS grubunun önerdiği ASAS20, ASAS40 ve ASAS5/6 kriterleri günümüzde klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (108,109). ASAS 40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS 70 (%70 düzelme) ise tedaviye belirgin yanıtı tanımlamada kullanılmaktadır.

##### **2.4.8.9.1. BASDAI 50 Yanıtı**

ASAS, klinik uygulamada AS'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı için bir konsensus bildirisi yayınlamıştır (110). TNFi yanıt; TNFi ile 3 aylık tedaviden sonra BASDAI skorunda en az %50 iyileşme veya 2 ünitelik mutlak değişiklik (0 ila 10 ölçeğinde) olması ve bu iyileşmenin bir uzman görüşü ile uyumlu olması olarak tanımlanır.

##### **2.4.8.9.2. ASDAS İyileşme Kriterleri**

ASAS ayrıca ASDAS tabanlı yanıt kriterleri tanımlamıştır. ASDAS iyileştirme kriterlerine göre; ASDAS skorunda en az 1.1 birimlik bir değişiklik “klinik açıdan önemli bir iyileşme (CII)” ile eşdeğerdir. En az 2.0 birimlik bir değişiklik ise “majör iyileşme (MI)” olarak adlandırılır (107).

#### **2.4.9. Aksiyel Spondiloartrit Tedavisi**

AS, farklı klinik özelliklerle kendini gösteren ve yönetiminde multidisipliner bir tedavi gerektiren sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Temel bazı ortak özellikler olması yanında, AS her hastada farklı seyirde ve şiddette seyredebileceğinden tedavinin her aşaması mutlaka kişiye özel planlanmalıdır. Tedavide erken dönemde amaç; ağrı ve tutukluğun azaltılmasıdır. Uzun dönemdeki hedefler ise eklem hareketlerini korumak, deformiteleri ve sistemik komplikasyonları engellemek, günlük yaşam kalitesini engelleyen durumların ortadan kaldırılmasını sağlamaktır (111).

AS'nin optimal yönetimi, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi modalitelerinin bir kombinasyonunu gerektirir (112). SpA'ların tedavi yönetiminde enflamasyonun baskılanması, yeni kemik oluşumunun önlenmesinin yanı sıra komorbidite ve komplikasyonların önlenmesi

de hedefler arasındadır. akSpA tedavisinde sadece hastalık aktivitesine odaklanmak yerine fiziksel, psikolojik, mesleki ve sosyal spektrum da göz önünde bulundurulmalıdır ve böylece gerçek yaşamda daha iyi ve etkili iyileşmeler sağlanabilecektir (86).

#### **2.4.9.1. Non-Farmakolojik Tedavi**

Fizik tedavi ve eğitim; AS'nin ilaç dışı tedavilerinin en önemli bileşenlerini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada Dagfinrud ve ark. (2008) AS tedavisinde herhangi bir egzersiz biçiminin, hiç egzersiz yapmayan hasta grubuna göre daha olumlu sonuçlar ortaya koyduğunu desteklemek için yeterli kanıt göstermişlerdir (113). Hastanın kendi kendini yönetebilmesi; hastalığının belirti ve bulgularını tanıyarak bunlara yaşam tarzı değişikliklerini kapsayacak şekilde uygun sağlık davranışları ile yanıt vermesi çok önemlidir. Hastanın bunu sağlayabilmesi için hekimine güvenmesinin yanı sıra günlük olarak hastalığın yönetimi sorumluluğunu üzerine alması gerekir (114). Medikal tedavi almakta olan ve genel durumu iyi olan hastalarda da egzersiz programları faydalı sonuçlar vermektedir.

Sigarayı bırakmak akSpA hastaları için özellikle önerilmelidir. Sigara içme ve hastalık aktivitesi ile, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enflamasyon ve sindesmofit oluşumu arasında yerleşik bir ilişki vardır (115).

#### **2.4.9.2. Farmakolojik Tedavi**

Son on yılda, akSpA hastalarının yönetimini iyileştirmeyi amaçlayan bir dizi terapötik önerinin geliştirilmesine tanık olunmuştur.

Kılavuzlar, nr-akSpA'lı olanlar da dahil olmak üzere, akSpA'lı tüm hastalar için ağrı ve eklem sertliğinin birinci basamak tedavisinde non-steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) ve fizik tedavinin kullanılmasını önermektedir. Literatür verileri aktif akSpA hastalarının yaklaşık %30-40 kadarında NSAİİ dışı bir tedaviye ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir (116).

Farmakoterapide NSAİİ'ler, geleneksel sentetik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) ve biyolojik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD) bulunmaktadır.

##### **2.4.9.2.1. NSAİİ**

NSAİİ'ler, AS için birinci basamak ilaçlardır ve hastalık aktivitesini azalttığı ve fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tedaviye yanıt özelliği ve terapötik etki, hastalar

arasında farklılık gösterdiğinden en iyi NSAİİ ajanını seçmek zordur. Tedavide etkin NSAİİ dozu hastadan hastaya değişebilmektedir. 48-72 saat gibi kısa bir sürede ağrı ve sabah tutukluğu semptomlarında etkilerini göstermektedirler ve birçok çalışma ile plaseboya göre şikayetleri azaltmadaki üstünlükleri gösterilmiştir. Optimal etki ise genellikle 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (117). Bel ağrısının tedavisinde NSAİİ'lere yanıt vermesi inflamatuvar karakterde olduğunun göstergesidir ve birçok sınıflama kriterinde yer almaktadır.

Yapılan çalışmalarla ilaçların sürekli olarak verilmesi gerektiği genel kabul görmektedir. Düzenli olarak ilaç tedavisi gören grubun, sadece ağrı hissettiklerinde ilaçları alan gruba göre hastalığın ilerlemesi açısından daha iyi klinik sonuçlar sunduğu bulgular ile desteklenmektedir (118). Bir başka çalışmada ise NSAİİ'lerin düzenli olarak bir yıl boyunca kullanımı ile ağrı ve fonksiyonda sürekli bir iyileşme gösterilmiştir (119). Sindesmotit varlığı, CRP yüksekliği, MRG'de spinal inflamasyon gibi risk faktörlerinin varlığında da sürekli kullanımın yararlı olacağı belirtilmektedir (111).

ASAS/EULAR (Avrupa Romatizma Birliği) kılavuzunda da belirtildiği üzere, aktif akSpA tanısı alan hastalarda tedavi seçiminde bDMARD öncesinde bir veya iki farklı NSAİİ'nin yeterli süre ve etkin dozda kullanılması gerektiği belirtilmiştir (120). Başlanılan tedavi ile optimal dozda kullanılmasına rağmen istenilen düzeyde semptomlarda 4 hafta içinde düzelmeye sağlamazsa başka bir NSAİİ ile değiştirilmesi önerilir. İki farklı NSAİİ sonrasında yanıt alınmazsa tedavi gözden geçirilmeli ve yeni stratejilere yönelmelidir. Bu ajanlar siklooksijenaz enzimini (COX) bloke ederek etki gösterirler. Kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal olaylarla ilişkili bu ajanların olumsuz yan etkileri bildirilmiştir (121). NSAİİ'ler ile yapılan bir diğer çalışmada, nr-akSpA'da 4. haftada ASAS40 yanıtında %35'lik bir yanıtla r-akSpA ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir ancak önemli bir hasta grubunda iyi yanıt alınsa da daha ileri tedaviye ihtiyaç duyulan büyük bir hasta grubu olduğu da belirtilmiştir (122). NSAİİ tedavisinden sonra değerlendirilen BASDAİ skoru 4'ten yüksek ise tedavide, TNFi gibi diğer ajanların kullanılması açısından değerlendirilmesini önerilmektedir (112).

#### **2.4.9.2.2. Kortikosteroidler ve Analjezikler**

Opioid benzeri ajanlar ve asetaminofen, genellikle NSAİİ ve TNFi tedavisi sonrasında devam eden ağrı şikayetinde veya diğer terapötik seçenekler mevcut olmadığında düşünülebilir (112). Entezit için enjeksiyon şeklinde lokal glukokortikoid uygulanabilir ancak akSpA'da sistematik steroid tedavisi genellikle önerilmez ve kısıtlı veriler bulunmaktadır

(112,119). Topikal ve oral steroidler, üveit veya İBH gibi eklem dışı belirtilerin alevlenmelerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

#### **2.4.9.2.3. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (csDMARD)**

Hastalığa ilişkin semptomların giderilmesi, bunun yanı sıra hastalığın doğal sürecine etki ederek yavaşlatılması, durdurulması veya oluşan hasarın geriye döndürülmesi hastalık modifikasyonu olarak tanımlanabilir.

Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) arasında sadece Sülfasalazin (SSZ) SpA tedavisinde aksiyal belirtilerde hafif bir etkinlik göstermiştir ancak Metotreksat (MTX) ve Leflunomidin yanı sıra yalnızca periferik SpA'nın tedavisinde rol oynayabilir.

Konvansiyonel tedaviye rağmen sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda, çoğu zaman TNFi olmak üzere biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD'lar) kullanılır (111). akSpA'da, kombine csDMARD ve bDMARD tedavisinin bDMARD monoterapisinden daha etkili olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. akSpA tedavisi için ACR ve EULAR önerilerine göre aksiyel hastalıklarda SSZ veya başka bir csDMARD önerilmemektedir. Ancak, her iki kılavuz da SSZ kullanımını periferik artritli hastalarda önermektedir.

#### **2.4.9.2.4. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (bDMARD)**

bDMARD'lar, akSpA tedavisinde etkinlikleri yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmış etkili ajanlardır (123). TNFi ve IL-17i tedavileri bu kategoride yer almaktadır. Bu ilaçlar için kanıtların çoğu, TNFi ile plaseboya karşı tedavi edilen AS hastalarını içeren faz 3 randomize çift kör plasebo-kontrollü klinik çalışmalardan gelir.

Tedavi modalitesinin belirlenmesinde hastalığın aktif veya stabil olduğunu belirlemek önemlidir. Tedavi sonrasında yanıtızsızlık durumu ise primer ve sekonder yanıtızsızlık olarak kategorize edilir. Bu kavramalar çeşitli kılavuzlarda ifade edilmiştir ve tedavi takibinde kullanılmaktadır.

##### ***2.4.9.2.4.1. Tümör Nekroz Faktör İnhibitörleri (TNFi)***

TNF-alfa; monositlerden, makrofajlardan ve aktive olan T hücrelerden üretilen bir inflamatuvar sitokindir. Hastalık patogenezindeki TNF-alfa'nın rolüne yönelik en önemli çalışmalardan bazıları transgenik fare modellerinde yapılmıştır. Sakroiliit, kıkırdak hasarı ve

erozyonla TNF-alfa'nın ilişkisi gösterilmiş ve infliksimab verilen hayvanlarda bulguların azaldığı kaydedilmiştir (124).

Anti-TNF antikorlardan olan Adalimumab, Etanersept, Sertolizumab, Golimumab ve İnfliksımab'ın AS ve PsA tedavisinde; İnfliksımab haricindekiler ise nr-akSpA tedavisinde kullanılmaktadır (125). Etanersept dışındaki diğer ilaçların SpA grubu hastalıkların önemli bulgularından olan ön üveitte de etkin olduğu gösterilmiştir ve benzer sonuçlar eşlik eden Crohn hastalığı olgularında da bildirilmiştir (126).

Yapılan birçok çalışma ile, ileri düzey AS tedavisinin yanı sıra aynı zamanda erken akSpA tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Lomber vertebral kolonda iki komşu vertebrada köprüleşme şeklinde sindesmofit ve/veya füzyon olması ileri evre AS olarak tanımlanır (127). Tedavide dönüm noktası olarak kabul edilmiştir ve etkinlikleri yapılan meta-analizler ile desteklenmiştir (128). TNFi'lerin erken dönemde uygun hastalara verilmesi önerilmiştir.

2016 ASAS/EULAR kılavuzunda da belirtildiği üzere, seçilen TNFi tedavisi başarısız olursa (yaklaşık 12 haftalık tedaviden sonra yanıt yokluğunda) bir başka TNFi ajana ya da anti-IL17 tedavisine geçilmelidir. Bir TNFi ilacı tolere edemeyen veya fayda görmeyen hastalar başka bir TNFi ilaçtan fayda görebilir. Tedavinin başarılı olduğu ve sürekli remisyon sağlandığı durumlarda ise, biyolojik tedavinin kesilmesi hastaların çoğunluğunda semptomların yeniden şiddetlenmesi ile sonuçlandığından, tedavi dozunun azaltılması ya da ilaçlar arası tedavi sürenin artırılması önerilmiştir (111).

Tüm akSpA çalışmalarından elde edilen verilere göre TNFi tedavisine iyi cevap için bazı ön gördürücü faktörler vardır (129,130) : \*erkek cinsiyet, düşük BASFI, artmış CRP, daha kısa hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği, sakroiliyak MRG'de aktif enflamasyon bulguları olması.

TNFi'lerin radyografik ilerlemeyi durdurup durdurmadığı net değildir. Spinal radyografik değişimin yavaş ilerlemesinden dolayı AS tedavisinde bu değişimi göstermek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yan etkileri ve tedavi takibinde dikkat edilmesi gereken durumlar ise özellikle tüberküloz gibi enfeksiyon insidansında artış, infüzyon/enjeksiyon yerinde gelişebilecek reaksiyonlar, maligniteler, oto antikor gelişimi, nöropati ve demiyelinizan sendromlar olarak belirtilmiştir (131). Diğer bir dikkat edilmesi gereken konu ise, çoğu akSpA hastası bDMARD başlandıktan sonra NSAİİ tedavisine devam etmemektedir. Bununla birlikte

çalışmalar NSAİİ ve bDMARD kombinasyonunun bir faydası olduğunu da göstermiştir. Bu nedenle NSAİİ'lerin bDMARD monoterapisine yetersiz yanıt verenlerde tedaviye eklenmesi göz önünde bulundurulabilir.

#### **2.4.9.2.4.2. IL-17 İnhibitörleri (IL-17i)**

Birkaç yıl öncesine kadar, AS ve nr-akSpA tedavisi için onaylanan tek biyolojik ajanlar TNF inhibitörleriydi (TNFi). Bununla birlikte, bazı hastalar TNF inhibisyonuna yanıt vermediğinden veya tedavi sonrasında sekonder yanıtızsızlık yaşadığından, ilk iki IL-17 inhibitörünün (secukinumab [SEC] ve ixekizumab [IXE]) piyasaya sürülmesi tedavi seçeneklerini genişletti (132). SpA'nın patogenezinde yer alan IL-17/IL-23 ekseninin daha iyi aydınlatılması ile akSpA, psöriatik artrit (PsA) ve psöriazis tedavisinde daha yenilikçi olan Secukinumab gibi IL-17A'yı hedef alan ilaçların kullanımı başlanmıştır.

Secukinumab, interlökin(IL)-17A'ya bağlanan bir insan IgG1-kappa monoklonal antikordur. Secukinumab, IL-17A'yı seçici olarak bağlayarak ve nötralize ederek etki gösterir ve böylece IL-17 reseptörleri ile etkileşimini engeller. Bu ilacın randomize kontrollü çalışmalarda akSpA tedavisinde önemli etkinliği gösterilmiştir (133–135). MEASURE çalışmalarında AS'de Secukinumab'ın etkinliği gösterilmiştir. AS'de SEC yoluyla IL-17A'nın blokajıyla plasebo ile karşılaştırıldığı, ASAS40 yanıtında AS için TNFi çalışmalarından elde edilen verilere benzer şekilde yaklaşık %40'lik yanıt alınmıştır (133,136).

Secukinumab ilk olarak psöriazis hastalığının tedavisi için ve sonrasında AS ve PsA tedavisi için onaylanan, sınıfındaki ilk anti IL-17A inhibitör ajanıdır. Ocak 2015'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), orta-şiddetli plak psöriazis olan yetişkinleri tedavi etmek için Secukinumab'ı onayladı. Secukinumab, aktif PsA tedavisi için Avrupa'da Ekim 2015'te onaylanmıştır. Ocak 2016'da ABD'de AS ve PsA hastaları Secukinumab ile tedavi etmek için iki yeni FDA onayı alınmıştır. 2019'da ACR'de yayınlanan kılavuzda, AS ve nr-akSpA için tedavi önerileri benzerdir. Kullanılacak ilk biyolojik olarak secukinumab veya ixekizumab yerine TNFi önerilir. Birinci TNFi sonrasında primer yanıtızsızlık durumunda ikinci bir TNFi kullanımı yerine Secukinumab veya ixekizumab önerilir (137).

ASAS/EULAR ve ACR/ Amerika Spondilit Derneği (SAA) / SPARTAN kılavuzları, temel olarak IL-17 inhibitörlerine kıyasla daha geniş bir klinik deneyim ve daha büyük farmakovijilans verileri nedeniyle, TNF inhibitörlerini biyolojik ajanlar ile tedavilerde ilk sıra

olarak önermektedir. ASAS / EULAR tavsiyelerine göre, ilk TNFi başarısızlığından sonra Secukinumab önerilir (111).

Secukinumab'ın farmakokinetiği; A.S, PsA, plak psöriazis ve nr-akSpA hastalarında benzerdir. Vücut ağırlığı arttıkça Secukinumab klirensinin ve dağılım hacminin arttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ayrıca, farklı uygulama sistemleri kullanılarak karın veya uyluk içine Secukinumab enjeksiyonlarının benzer farmakokinetik parametrelerle sonuçlandığı gösterilmiştir (138). AS için önerilen doz; 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda yükleme dozu ve ardından dört haftada bir (q4w) deri altından (s.c) 150 mg'dır. Yetersiz klinik yanıt olması durumunda ilaç dozu 300 mg'a yükseltilebilir (139). TNFi dirençli hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada ise SEC etkinliği araştırılmış ve 16. haftada ASAS 20 (%50'ye karşılık %68,2) ve ASAS 40 (%25'e karşılık %43,2) yanıtları alınmıştır. TNFi naif hastalardaki yanıt oranlarına göre düşük olmasına karşın tüm sonlanım noktalarında plaseboya üstünlük sağlamıştır (140).

## **2.5. Psöriatik Artrit (PsA)**

Psöriatik artrit (PsA); SpA grubunda bulunan, en sık olarak periferik artrit, daktilit, entezit ve spondilit ile kendini gösteren, psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

PsA insidansı yılda 100.000'de ~6'dır ve genel popülasyonda prevalansı 1.000'de ~1-2'dir (141). Psöriazis hastalarında yıllık PsA insidansı %1.9-2.7'dir ve psöriazis hastalarında bildirilen PsA prevalansı %6 ile %41 arasında değişmiştir (142). Psöriatik artrit hastalarının yaklaşık %33 ila %50'sinin aynı zamanda sedef hastalığı veya psöriatik artrit olan en az bir adet birinci derece akrabası vardır (143). Psöriatik artrit başlangıcı genellikle 30'lu ve 40'lı yaşlarda görülmektedir. PsA erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler.

### **2.5.2. Etiyoloji ve İmmun-Patogenez**

PsA ve sedef hastalığı ile genetik ilişkiler aynı değildir, PsA ile ilişkili bazı genler sedef hastalığı ile ilişkili değildir ve aynısı sedef hastalığı için de geçerlidir. Bazı tanımlanan genler psöriatik artrit spesifik fenotipleri ile ilişkilidir. Psöriatik artritteki genetik ilişkiler arasında HLA-B08\*01, HLA-B27\*05, HLA-B38\*01, HLA-B39\*01, HLA-B57\*01 ve HLA-C06\*02 bulunur. HLA-B27 aksiyel tutulum ile ilişkilidir. Psöriatik artrit ile ilişkili HLA grubunda olmayan genler, IL-23R'yi içerir (31).

PsA patogenezinin merkezinde, IL-23 sitokininin aşırı üretimi vardır. Patogenezde rol alan bazı hücreler (makrofaj ve dentritik hücreler gibi) IL-23 üretir. IL-23, bazı T hücreleri uyararak inflamasyonu, erozyonlarla kemik kaybını ve osteo proliferasyonu destekleyen IL-17, IL-22 ve TNF-alfa üretimine yol açar. Patogenezde rol alan ve PsA için terapötik bir hedef olarak tanımlanan yollardan biri, inflamatuvar sitokin interlökin-17A (IL-17A) yoludur. IL-17A, özellikle Th17 hücreler ve Tip 3-innate lenf hücreleri başta olmak üzere bağışıklık sisteminde yer alan bir dizi hücreler tarafından üretilir ve nötrofiller, endotelyal hücreler, fibroblast benzeri sinoviyositler, kondrositler ve osteoblastlar gibi hücrelerin işlevini etkileyebilir. Bu hücrelerin aktivasyonu, sadece inflamasyonu teşvik etmekle kalmayıp aynı zamanda hiper proliferasyon, damar aktivasyonu, matris yıkımı, kıkırdak hasarı ve kemik erozyonu gibi patolojik süreçleri de işaret eden proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla inflamatuvar kaskatı ilerletir (144). CD8+T-hücreleri ayrıca IL-17A üretir ve PsA hastalarının eklem sıvısında sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunur. Bu hücrelerin seviyesi, eklem hasarının ilerlemesi ve hastalık aktivitesinin ölçümleri ile pozitif olarak ilişkilidir (145).

### **2.5.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma**

Psöriatik artrit için en çok kabul edilen sınıflandırma kriterleri, 2006'dan beri kullanımda olan CASPAR kriterleridir (146).

### **2.5.4 Klinik Bulgular**

PsA, 5 farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir:

- \*Spondilit (%20-40)
- \*Distal İnterfalangial (DİF) eklem tutulumu (%5-10)
- \*Oligoartiküler asimetrik artrit (%50-60)
- \*Poliartiküler simetrik artrit (%20)
- \*Artritis mutilans (%5)

Periferik artrit dağılımı, asimetrik oligoartritten ( $\leq 4$  eklem içeren) simetrik poliartrite ( $\geq 5$  eklem içeren) kadar değişir. Distal interfalangeal eklemler sıklıkla etkilenir, tipik bir tutum paternidir ve bazı hastalar sadece bu şekilde prezente olabilir. Zamanla psöriatik artritli hastalarda tutulan eklem sayısı artmakta ve poliartiküler forma dönüşmektedir. Poliartiküler form geliştiğinde ayırıcı tanıda RA da yer alır ve RF negatifliği PsA için tanı koymada önemli kriter oluşturur. Psöriatik lezyonlar genelde artritlen önce oluşur. Cilt bulguları ve eklem bulguları eş zamanlı oluşabileceği gibi hastaların %10-15'inde deri döküntülerinden önce artrit bulguları ortaya çıkmaktadır (147). Aksiyel hastalık mevcut olduğunda (spondilit) AS

benzer şekilde inflamatuvar bel ağrısı baskın semptomdur ancak asemptomatik de seyredebilir. Bazı hastalar, hızlı ilerleyici ve destrüktif bir patern olan artrit mutilans ile başvurur. Bu tutulumda ağır deformiteler görülebilir. Periostite bağlı osteoliz gelişebilir ve bunun sonucunda teleskop parmak adı verilen görünüm oluşabilir.

PsA'lı hastaların yaklaşık %80-90'ında çukurlaşma (pitting), onikoliz, splinter hemoraji gibi tırnak lezyonları görülür. Onikoliz tırnağın, altındaki deriden ayrılmasıdır. Pitting ise tırnak üzerinde küçük çukurlaşmalar, çöküntüler ve noktalanma olarak tanımlanır ve tırnağın proksimal katlantısında matriksin dorsal bölümündeki patolojilerden kaynaklanmaktadır. Bunlar değişik sayıda, boyutta ve derinlikte olabilmektedir. Pitting deformasyonu normalden daha hızlı uzayan tırnaklarda fizyolojik olarak görülebilmektedir. Derin pittingler sıklıkla psöriazisin tırnak tutulumunda görülmektedir. Özellikle distal interfalangial eklem tutulumu ile giden psöriatik artritlerde daha anlamlıdır. Tırnaklarda toplam 30'un üzerinde pitting sayılması psöriatik artrit açısından önemlidir.

Şiddetli bir sedef hastalığı fenotipi olarak; kafa derisi, intergluteal ve perianal sedef hastalığı varlığı, pitting varlığı, düşük eğitim düzeyi ve üveit, psöriazis hastalarında PsA gelişimi için prediktif faktörlerdir (148). PsA'da genellikle tendinit ve entezit de klinik tabloda yer almaktadır. Eklemlerin, ligamanların, tendon kılıfları ile parmağın tümünün inflamasyonu (daktilit-sosis parmak) psöriatik artrit en önemli özelliğidir. SpA grubunda görülen tekrarlayan ön üveit gibi bulgular da tabloya eklenebilir. İridosiklit, oral ülserler, üretrit ve aortit diğer seyrek görülen sistemik tutulum bulgularıdır.

#### **2.5.4. Laboratuvar Bulguları**

PsA'da özgün bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Özellikle sakroiliiti olan hastalara HLA-B27 pozitifliği görülebilir. ESH ve CRP yüksekliği, kronik hastalık anemisi bulguları, reaktif trombositoz gibi bulgular görülebilir. Tutulan deri alanından bağımsız olarak ürik asit yüksekliği de tabloya eşlik edebilir.

#### **2.5.5. Görüntüleme Bulguları**

Psöriatik artritte erken dönemde yumuşak dokuda şişlik görülmektedir. Hastalık progresyonuna bağlı olarak bağli olarak erozyonlar gelişir. RA'nın aksine, peri artiküler osteoporoz PsA'da sık görülmez. Psöriatik artritte ilerlemiş hastalık bulgusu olarak, kemik yıkımı ve yeni kemik oluşumu ile erozyonlar, hokka-kalem deformitesine neden olabilir. Bu görünüm daha çok DİF eklemlerde izlenir (149).

Entezit ile seyreden vakalarda, aşil tendiniti ve plantar fasiit gelişebilir ve radyografik bulgular verebilir. Spur olarak isimlendirilen lezyonlar, inflamasyon görülen entezit noktalarında izlenir. Omurga ve sakroiliyak eklem tutulumu AS'den farklıdır. AS'de sakroiliyak eklem tutulumu simetrik ve bilateral olma eğilimindeyken, PsA'da asimetrik ve unilateral olma eğilimindedir. Servikal omurga tutulumu AS'ye göre daha fazladır.

#### **2.5.6. Prognoz**

PsA veya sedef hastalığında hastalık şiddeti konusunda yaygın olarak üzerinde anlaşmaya varılmış bir tanım bulunmamaktadır. 2018'de ACR'de yayınlanan rehberde hastalık şiddeti, yalnızca belirli bir zaman noktasındaki hastalık aktivitesinin seviyesini değil, aynı zamanda kötü prognostik faktörlerin ve uzun vadeli hasarın varlığını veya yokluğunu da içerir (147).

#### **2.5.7. Tedavi**

PsA'nın erken teşhisi ve tedaviye erken başlanması, uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi için önemlidir (150). PsA'nın heterojen fenotip özellikleri nedeniyle, seçilecek tedavi türü; periferik artrit, entezit, daktilit, aksiyel hastalık ve cilt/tırnak hastalığı dahil olmak üzere hastalık manifestasyonlarına bağlıdır (147).

bDMARD grubunda; TNFi, IL-17i, IL-12/23i yer alır. tsDMARD (hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç) grubunda ise JAK inhibitörleri bulunmaktadır (151). Tedavi naif hastalarda; NSAİİ'ler genellikle hafif periferik artrit semptomları için faydalıdır. Hafif ila orta dereceli periferik artrit; metotreksat (MTX) veya bazen sülfasalazin gibi geleneksel sentetik DMARD'lar ile tedavi edilebilir, sülfasalazin cilt hastalığı için etkili değildir. Şiddetli periferik artrit varlığında ise genellikle bDMARD grubu ilaçlar, özellikle TNFi'ler tedavide önerilmektedir.

Şiddetli PsA veya şiddetli sedef hastalığı kanıtı olmayan hastalarda ve karaciğer toksisitesi riski taşıyan hastalarda olası kontrendikasyonlar ve yan etki profili değerlendirildikten sonra MTX yerine NSAİİ'ler kullanılabilir.

Aksiyel tutulum ve entezit varlığında, geleneksel sentetik DMARD'ların minimal bir rolü vardır, genellikle aynı şekilde tedavi edilir. NSAİİ ile başarısız olan hastalarda biyolojik DMARD grubuna geçilmelidir. Bu durumda seçilecek ilk tedavi TNFi olmalıdır. Şiddetli sedef hastalığı veya TNFi ile kontrendikasyon olması durumunda IL-17İ tercih edilmelidir (147).

csDMARD tedavisine rağmen aktif PsA tedavisinde, farklı bir geleneksel DMARD tedavisine geçmek yerine TNFi, IL-17i veya IL-12/23i biyolojik tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Bu durumda öncelikli olarak TNFi grubu ilaçlar tercih edilmelidir. Kontrendikasyon durumunda ikinci sırada IL-17i grubu tercih edilmelidir. Şiddetli sedef hastalığı olan hastalarda TNFi yerine IL-12/23i veya IL-17i kullanılabilir. MTX (kombinasyon tedavisinde en sık kullanılan DMARD) ile biyolojik kombinasyon tedavisi yerine biyolojik monoterapi önerilir (147).

ACR/NPF'de 2018'de yayınlanan rehberde; daha önce tedavi almamış PsA hastalarında birinci basamak tedavi olarak geleneksel sentetik DMARD yerine bir TNF inhibitörü önermektedir. Primer TNFi biyolojik yanıtızsızlık veya TNFi biyolojik nedeniyle ciddi yan etki olması durumunda, farklı bir TNFi biyolojik monoterapisi yerine öncelikli olarak IL-17i grubu tercih edilmesi önerilmektedir. Şiddetli psöriazis, mevcut MTX tedavisine kısmi yanıt, eşlik eden üveit (üveit MTX tedavisine yanıt verebilir) varlığında ve mevcut TNFi olarak İnfliksimab veya Adalimumab kullanıldığında ilaç karşıtı antikor gelişimini önlemek için (immünojenisitenin önlenmesi için) biyolojik monoterapi yerine biyolojik ve MTX kombinasyon tedavisi kullanılabilir (147).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Karar No: 2022/12-30 Dosya No: 7106-GOA). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan bu araştırmada bütçe talebinde bulunulmamıştır. Tek merkezli olarak araştırmamız tamamlanmıştır. Hastaların demografik bilgilerinin ve laboratuvar verilerinin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde sırasıyla Romatoloji ve hastane veri kayıt programı "Probel" sisteminden yazılı olarak gerekli izinler alınmıştır.

Hastaların dahil edilebilmesi için  $\geq 18$  yaşında olması, tedavi eden romatolog tarafından değerlendirildiği üzere akSpA tanısı almış olması, daha önce SEK kullanmış ise kayıtlı bir Secukinumab başlangıç tarihine sahip olması gerekiyordu. Kohorttaki her hastaya, tedavinin başlangıcında, ilk beş enjeksiyon için haftalık 150 mg subkutan SEC ve ardından 4 haftada bir 150 mg'lık bir idame dozundan oluşan bir indüksiyon şeması uygulandı. Sedef hastalığının tanılı hastalarda kullanılan dozaj, uygulama başına 300 mg olmuştur.

#### 3.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya 1 Aralık 2017 ve 1 Mart 2022 ayları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'nde akSpA ve PsA tanısı ile takip edilen ve SEC ve/veya TNFi kullanan ve ulaşılabilir klinik verisi olan hastalar dahil edilmiştir.

#### 3.2. Dışlama Kriterleri

Hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) kayıtlarındaki dosya bilgileri eksik olan hastalar, çalışma gönüllü olur formu bulunmayan hastalar, izlem süresi 1 yıldan kısa olan hastalar, akSpA ve PsA tanımlama kriterlerine uymayan hastalar, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.3. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Anabilim Dalı'na Aralık 2017 tarihinden itibaren başvuran, akSpA ve PsA tanı kriterlerini karşılayan, Secukinumab ve/veya TNF $\alpha$  inhibitörü kullanan, 18 yaş üstü hastalar alınmıştır.

### 3.4. Klinik Ölçüm ve Değerlendirmeler

Hastaların cinsiyeti, yaşı, kilo boy ve vücut kitle indeksi, tanı süresi, semptom süresi, tanı gecikme süresi, HLA-B27 durumu, sigara içme durumu, komorbid hastalıkları, bDMARD öncesinde kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. SpA grubunda ortak özellikleri oluşturan üveit, psöriazis, İBH gibi eşlik eden durumlar da kaydedilmiştir.

Hastaların değerlendirilmesi planlanan bulguları, rutin takip protokolleri olan ortalama 3(üç) aylık izlem sonuçlarının düzenli olarak kaydedildiği veri tabanımızdan tüm takip vizitleri ayrı ayrı izlem şeklinde retrospektif olarak elde edilmiştir. BASDAI, BASFI, ASDAS, VAS ağrı, VAS global skorları bazal, 3.ay, 6.ay ve 12.ay olarak kaydedilmiştir.

Değerlendirmeler demografik bilgileri, tanıdan sonra geçen süreyi, Secukinumab tedavisinin başlangıç ve bitiş tarihlerini, önceki b/tsDMARD tedavisi, mevcut sigara içme durumu (evet/hayır), vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>), C reaktif protein (CRP, mg/L), eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h), hastanın ve hekimin global değerlendirmelerinin görsel analog skalaları (VAS) (0–100 mm), olarak hesaplanmıştır. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI: 0–10), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI: 0–10) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS; dahil BASDAI soruları 2, 3 ve 6, hastanın global değerlendirmesi ve CRP). İnaktif hastalık, düşük hastalık aktivitesi (LDA) ve yanıt ölçümleri 3 ay aralıklı takipte hesaplandı: BASDAI remisyonu <2 olarak tanımlandı.

Tedavi naif hasta grubu, öncesinde hiç bDMARD kullanmayan hastaları ifade eder. Tedavi naif grupta ve öncesinde bDMARD kullanan hasta gruplarında, Secukinumab tedavi süreleri belirtilmiştir. Ayrıca bDMARD kullanan hastalarda, toplam ilaç sayısı ve hangi ilacın kaçınıcı sırada kullanıldığı ayrı ayrı belirtilmiştir. Birinci ve ikinci yıllarda Secukinumab kullanımı ve kesilmesi durumunda nedenleri belirtilmiştir.

SEC tedavi etkinliğini değerlendirmek için, başlangıçta ve ilk takip değerlendirmesinde sonuç ölçütleri alındı. Hastalarda temel olarak en az üç aylık tedaviden sonra ilk takip hedeflendi. Ancak bu süre, gerçek yaşam deneyimimizi yansıtacak şekilde hastalar arasında değişiklik göstermiştir. Sonuç ölçütleri arasında BASDAI, BASFI ve VAS yer aldı. Tedaviden sonra (12 haftayı hedefleyen) başlangıç ve ilk takip değerlendirmesi arasındaki ortalama sonuç ölçütlerindeki mutlak değişim hesaplandı. EULAR yönergelerine göre, hasta bu değerlendirmede hem BASDAI hem de VAS-Ağrı skorunda 2 puanlık (veya %50) bir iyileşme sağlayamazsa Secukinumab etkisiz kabul edildi ve sonlandırıldı. Ayrıca

yan etki ve diğerk biyolojik ilaç kesilmesini gerektirecek durumlar hastalık aktivitesinden bağımsız şekilde kaydedildi.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Francia testi ile çok varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniğı ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniğı ile, Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±SS. (standart sapma) ve Medyan (Minimum/Maximum veya IQR25/75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerine başvuran, ASAS kriterlerine göre akSpA tanısı almış 44 hasta ve CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı almış 12 hasta dahil edildi. akSpA tanısı alan hastaların 7'si bDMARD tedavi açısından naif iken, 37'si öncesinde en az 1 adet bDMARD tedavisi almıştı. PsA grubunda ise 5 hasta bDMARD tedavi açısından naif iken 7 hastada öncesinde en az 1 adet bDMARD tedavisi almıştı.

### 4.1. akSpA Tanılı Hastalarda Bulgular

#### 4.1.1. akSpA Tanılı Hastaların Demografik Bulguları

akSpA grubunda demografik bulgular, tedavi naif ve bDMARD kullanan hasta grubunda özetlenmiştir (**Tablo 1**). Tedavi naif hastaların 5 (%71.5)'i erkek, bDMARD tedavisi alan hastaların ise 21 (%56.7)'i erkek cinsiyete sahipti ( $p=0.263$ ) (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** akSpA tanılı hastaların demografik özellikleri.

		Naif (n=7)	≥1 bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	5 (71.5)	21 (56.7)	26 (59.1)	0.263
	Kadın	2 (28.5)	16 (43.3)	18 (40.9)	
<b>Tanı</b>	nr-akSpA	5 (71.4)	4 (10.8)	9 (20.4)	<b>0.002</b>
	AS	2 (28.5)	33 (89.1)	35 (79.5)	
<b>Sigara</b>	İçmemiş	2 (28.5)	9 (24.3)	11 (25)	0.341
	İçmiş	5 (71.4)	28 (75.6)	33 (75)	
<b>HLA B27</b>	Negatif	1 (14.2)	11 (29.7)	12 (27.2)	0.284
	Pozitif	6 (85.7)	26 (70.2)	32 (72.7)	
		<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	
<b>Yaş</b>		37 (34-41)	42 (36-56)	42 (35-54)	0.199
<b>Kilo (kg)</b>		74 (70-96)	79 (70-85)	76.5 (70-85.5)	0.781
<b>Boy (cm)</b>		172 (163-185)	168 (160-176)	168.5 (161-178.5)	0.322
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>		25.0 (24.2-29.4)	26.8 (23.8-30.1)	26.7 (24.0-29.8)	0.350
<b>Tanı Süresi</b>		48 (44-120)	60 (12-170)	54 (13-155)	0.130
<b>Semptom Süresi (ay)</b>		72 (60-144)	192 (132-240)	186 (108-240)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Semptom Süresi (yıl)</b>		6 (5-12)	16 (11-20)	15.5 (9-20)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tanı Gecikmesi (ay)</b>		24 (12-52)	70 (40-166)	63.5 (34.5-137.5)	<b>0.008</b>
<b>Secukinumab Tedavi Süresi (ay)</b>		31 (26-41)	15 (6-30)	19 (6.5-31)	<b>0.010</b>

**VKİ:** Vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m2:** metrekaare, **IQR:** Çeyrekler arası aralık, **n:** sayı, **%:** yüzde

Tedavi naif hastaların medyan yaşı 37 (34-41) yıl iken bDMARD tedavisi alan hastaların yaş medyan değeri 42 (36-56) yıl saptanmıştır (p=0.199).

Tedavi naif hastaların 5 (%71.4)'inde nr-akSpA tanısı mevcut iken iki hasta (%28.5) AS tanılıydı. bDMARD tedavisi alan hastaların 33 (%89.1)'ü AS ve 4 (%10.8)'ü nr-akSpA tanılıydı. Öncesinde bDMARD kullanan hastalarda AS sıklığı naif gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptandı (p=0.002) (**Tablo 1**).

Tedavi naif hastaların 5 (%71.4)'inde mevcut iken, öncesinde bDMARD kullanan hastaların 28 (%75.6)'inde sigara kullanma öyküsü mevcuttu (p=0.341) (**Tablo 1**. akSpA tanılı hastaların demografik özellikleri..

Tedavi naif hastaların 6 (%85.7)'sında ve öncesinde bDMARD tedavisi alan hastaların 26 (%70.3)'sında HLA-B27 pozitif saptanmıştır (p=0.284).

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m<sup>2</sup>) sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi naif grupta VKİ medyan değeri 25.0 (24.2-29.4) iken bDMARD kullanan hastalarda 26.8 (23.8-30.1)'dir (p=0.350) (**Tablo 1**).

akSpA hastalarında tanı süresi, semptom süresi ve tanı gecikme süreleri tedavi naif ve bDMARD kullanan hasta grubunda özetlenmiştir (**Tablo 1**).

Tedavi naif akSpA hastalarında tanı süresi (ay), semptom süresi (ay) ve tanı gecikme süreleri (ay) sırası ile; 48 (44-120) ay, 72 (60-144) ay, 24 (12-52) ay olarak saptanmıştır. bDMARD kullanan hasta grubunda ise 60 (12-170) ay, 192 (132-240) ay, 70 (40-166) ay olarak saptanmıştır (sırasıyla; p=0.13, p<0.001 ve p=0.008). Semptom süresi ve tanı gecikme süreleri açısından bDMARD kullanan hasta grubunda beklenen şekilde daha uzun saptanmıştır (sırasıyla p<0.001 ve p=0.008 ). Ayrıca naif hastalarda SEC kullanım süresi  $\geq 1$  bDMARD kullanan hastalara göre daha uzun saptanmıştır (p=0.010) (**Tablo 1**).

#### 4.1.2. akSpA Tanılı Hastaların Ekstra Artiküler Bulguları

akSpA hastalarında tedavi naif ve  $\geq 1$  bDMARD gruplarında ailede SpA öyküsü, İBH ve daktilit saptanmamıştır. Naif hastalarda psöriazis ve üveit saptanmaz iken  $\geq 1$  bDMARD grubundaki 1 (%2.7) hastada psöriazis ve 5 (%13.5) hastada ise üveit saptanmıştır (sırasıyla; p=0.660 ve p= 0.401) (**Tablo 2**).

Tedavi naif grupta 2 (%28.5) hastada ve  $\geq 1$  bDMARD grubunda ise 12 (%32.4) hastada periferik artrit saptanmıştır (p=0.841). Tedavi naif grupta 2 (%28.5) hastada,  $\geq 1$  bDMARD grubunda 11 (%29.7) hastada entezit saptanmıştır (p=0,951) (**Tablo 2**).

**Tablo 2.** akSpA tanılı hastaların ekstra artiküler bulgularının dağılımı

		Naif (n=7)	≥1 bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Psöriazis</b>	Yok	7 (100)	36 (97.2)	43 (97.7)	0.660
	Var	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.2)	
<b>Ailede SpA Öyküsü</b>	Yok	7 (100)	37 (100)	44 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Üveit</b>	Yok	7 (100)	32 (86.4)	39 (88.6)	0.401
	Var	0 (0)	5 (13.5)	5 (11.3)	
<b>İBH</b>	Yok	7 (100)	37 (100)	44 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Periferik Artrit</b>	Yok	5 (71.4)	25 (67.5)	30 (68.1)	0.841
	Var	2 (28.5)	12 (32.4)	14 (31.8)	
<b>Daktilit</b>	Yok	7 (100)	37 (100)	44 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Entezit</b>	Yok	5 (71.4)	26 (70.2)	31 (70.4)	0.951
	Var	2 (28.5)	11 (29.7)	13 (29.5)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **SpA:** Spondiloartrit, **İBH:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı, **n:** sayı, **%:** yüzde, **ad.:** anlamlı değil

#### 4.1.3. akSpA Tanılı Hastaların Komorbidite Dağılımı

akSpA tanılı hastalarda eşlik eden komorbid durumlar özetlenmiştir (**Tablo 3**). Tedavi naif 7 hastada hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi (HL) ve diyabetes mellitus (DM) saptanmamıştır. ≥1 bDMARD grubunda ise sırası ile 6 (%16.2) hastada HT, 2 (%5.4) hastada DM, 1 (%2.7) hastada KAH ve 1 (%2.7) hastada ise HL saptanmıştır (sırasıyla p=0.329, p=0.841, p=0.841 ve p=0.704) (**Tablo 3**).

**Tablo 3.** akSpA tanılı hastaların komorbiditelerinin dağılımı

		Naif (n=7)	≥1 bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>VKİ</b>	<25 kg/m <sup>2</sup>	3 (42.8)	11 (29.7)	14 (31.8)	0.140
	25-30 kg/m <sup>2</sup>	4 (57.1)	15 (40.5)	19 (43.1)	
	>30 kg/m <sup>2</sup>	0 (0)	11 (29.7)	11 (25)	
<b>HT</b>	Yok	7 (100)	31 (83.7)	38 (86.3)	0.329
	Var	0 (0)	6 (16.2)	6 (13.6)	
<b>KAH</b>	Yok	7 (100)	36 (97.2)	43 (97.7)	0.841
	Var	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.2)	
<b>HL</b>	Yok	7 (100)	36 (97.2)	43 (97.7)	0.841
	Var	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.2)	
<b>DM</b>	Yok	7 (100)	35 (94.5)	42 (95.4)	0.704
	Var	0 (0)	2 (5.4)	2 (4.5)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes melitus, **HL:** Hiperlipidemi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m<sup>2</sup>:** metrekare, **n:** sayı, **%:** yüzde

#### 4.1.4. akSpA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı csDMARD Kullanımı

akSpA hastalarında tedavi naif grupta 5 (%71.5) hastada eş zamanlı NSAİİ kullanımı mevcuttu. bDMARD grubunda ise 8 (%21.6) hasta NSAİİ kullanmaktaydı. Tedavi naif grup lehine NSAİİ kullanım sıklığı anlamlı sonuçlanmıştır (p=0.016) (**Tablo 4**). Tedavi naif gruptaki hastalarda eş zamanlı csDMARD kullanımı saptanmadı. ≥1 bDMARD grubundaki hastaların 16 (%43.3)'sı eş zamanlı csDMARD kullanmaktaydı (**p=0.031**). ≥1 bDMARD grubunda csDMARD kullanım oranları sıklık sırasına göre; 12 (%32.4) hastada SLZ, 10 (%27) hastada MTX ve 1 (%2.7) hastada LEF (Leflunomid) olarak saptandı (**Tablo 4**).

**Tablo 4.** akSpA tanılı hastalarda csDMARD kullanım sıklıklarının dağılımı

		Naif (n=7)	≥1 bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>DMARD</b>	Yok	7 (100)	21 (56.7)	28 (63.6)	<b>0.031</b>
	Var	0 (0)	16 (43.2)	16 (36.3)	
<b>SLZ</b>	Yok	7 (100)	25 (67.5)	32 (72.7)	0.088
	Var	0 (0)	12 (32.4)	12 (27.2)	
<b>MTX</b>	Yok	7 (100)	27 (72.9)	34 (77.2)	0.140
	Var	0 (0)	10 (27)	10 (22.7)	
<b>NSAii</b>	Yok	2 (28.5)	29 (78.3)	31 (70.4)	<b>0.016</b>
	Var	5 (71.4)	8 (21.6)	13 (29.5)	
<b>Leflunomid</b>	Yok	7 (100)	36 (97.2)	43 (97.7)	0.841
	Var	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.2)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **SLZ:** Salazopirin, **MTX:** Metotreksat, **n:** sayı, **%:** yüzde

#### 4.1.5. akSpA Tanılı Hastaların Öncesinde Kullandığı bDMARD Tedaviler

akSpA hastalarında bDMARD grubunda kullanılan bDMARD tedavileri kullanım sırasına ve sıklığına göre özetlenmiştir (**Tablo 5**).

Tedavi naif grubun tümü birinci sırada SEC kullanmış olup, izlemde 1 (%14.3) hastada ikinci bDMARD olarak Sertolizumab Pegol verilmiştir. Tedavi naif grupta üç veya daha fazla bDMARD kullanılan hasta saptanmamıştır. ≥1 bDMARD grubunda ise 17 (%45.9) hastanın birinci TNFi olarak Adalimumab kullanım öyküsü mevcuttu. İkinci bDMARD olarak 14 (%38.8) hastada SEC, 12 (%33.3) hastada ise Etanersept kullanımı mevcuttu. Diğer bDMARD kullanım oranları tabloda özetlenmiştir (**Tablo 5**).

**Tablo 5.** akSpA tanılı hastaların bDMARD tedavilerinin sıralı dağılımı

Sıra		Naif (n=7)	≥1 bDMARD	Toplam (n=44)
		n (%)	n (%)	n (%)
İlk bDMARD	Adalimumab	–	17 (45.9)	17 (38.6)
	Etanersept	–	8 (21.6)	8 (18.1)
	İnfliksımab	–	8 (21.6)	8 (18.1)
	Golimumab	–	2 (5.4)	2 (4.5)
	Sertolizumab	–	–	–
	Pegol	–	2 (5.4)	2 (4.5)
	Secukinumab	7 (100)	0 (0)	7 (15.9)
2. bDMARD	Adalimumab	–	6 (16.6)	6 (16.2)
	Etanersept	–	12 (33.3)	12 (32.4)
	İnfliksımab	–	2 (5.5)	2 (5.4)
	Sertolizumab	–	–	–
	Pegol	1 (14.2)	2 (5.5)	3 (8.1)
	Secukinumab	–	14 (38.8)	14 (37.8)
3. bDMARD	Adalimumab	–	2 (7.4)	2 (7.4)
	Etanersept	–	3 (11.1)	3 (11.1)
	Golimumab	–	4 (14.8)	4 (14.8)
	Sertolizumab	–	–	–
	Pegol	–	1 (3.7)	1 (3.7)
	Secukinumab	–	17 (62.9)	17 (62.9)
	İxekizumab	–	0 (0)	0 (0)
4. bDMARD	Adalimumab	–	3 (21.4)	3 (21.4)
	Etanersept	–	1 (7.1)	1 (7.1)
	İnfliksımab	–	1 (7.1)	1 (7.1)
	Golimumab	–	1 (7.1)	1 (7.1)
	Sertolizumab	–	–	–
	Pegol	–	1 (7.1)	1 (7.1)
	Secukinumab	–	6 (42.8)	6 (42.8)
	İxekizumab	–	1 (7.1)	1 (7.1)
5. bDMARD	Adalimumab	–	1 (25)	1 (25)
	İnfliksımab	–	2 (50)	2 (50)
	Sertolizumab	–	–	–
	Pegol	–	1 (25)	1 (25)

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **n:** sayı, **%:** yüzde

Toplamda 27 hastada üçüncü bDMARD tedavisi kullanılmıştır. Bu hastalardan 17 (%62.9)'sinde SEC, 4 (%14.8)'ünde Golimumab kullanılmıştır (**Tablo 5**).

Hastalardan 14'ü dördüncü basamak bDMARD tedavisini almıştır. Bu hastalardan 6 (%42.8)'sı SEC, 3 (%21.4)'ü Adalimumab kullanmıştır. Diğer ajanların oranı tabloda mevcuttur (**Tablo 5**). Beşinci bDMARD tedavisi alan 4 hastadan 2 (%50)'si İnfliksımab kullanmıştır. Kalan iki hastadan biri (%25) Adalimumab, diğeri ise (%25) Sertolizumab Pegol kullanmıştır (**Tablo 5**).

#### **4.1.6. akSpA Hastalarda Secukinumab Tedavisi İle Hastalık Aktivite Skorlarındaki Değişim**

akSpA hastalarında klinik aktivite skorlarını yansıtan ve hastalık takibinde kullanılan ölçümlerden BASDAI, BASDAI(5-6), VAS ağrı, VAS global, BASFI, ASDAS-CRP kullanılmıştır. Ölçümler bazal, 3.ay, 6.ay, 12.ay ziyaretlerdeki klinik durum ve laboratuvar değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Tedavi naif ve bDMARD kullanan hasta grubunda özetlenmiştir (**Tablo 6**).

$\geq 1$  bDMARD grubunda yer alan hastaların bazal BASDAI, bazal VAS-Ağrı, bazal VAS-Global ve bazal ASDAS-CRP skorlarının naif gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla;  $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.002$ ). Ayrıca izlemde 3.ay ve 6.ay BASDAI ile VAS-Global skorları naif gruba göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Hastaların 12. Ay BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI ve VAS skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) ( **Tablo 6**).

**Tablo 6.** akSpA tanılı hastalarda Secukinumab tedavisi ile hastalık aktivite skorlarındaki değişim

		Naif (n=7)	≥ 1 bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
<b>BASDAI</b>	<b>Bazal</b>	5 (5 -5)	5 (4 -5)	5 (4 -5)	<b>0.018</b>
	<b>3. ay</b>	2.75 (1.1 -4.4)	4 (2 -5)	4 (2 -5)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>6. ay</b>	2.5 (2 -3)	4 (1.2 -5)	3 (1.9 -5)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>12. ay</b>	1.5 (1 -2)	3.05 (2.4 -3.75)	2.85 (2 -3.4)	0.325
<b>BASDAI (5-6)</b>	<b>Bazal</b>	3.25 (3 -3.5)	5.1 (4.1 -6)	5 (4 -6)	0.374
	<b>3. ay</b>	1.1 (1.1 -1.1)	2.8 (2.1 -3.9)	2.7 (2 -3.9)	0.346
	<b>6. ay</b>	1 (1 -1)	1.85 (1.1 -2.1)	1.55 (1.1 -2.1)	<b>0.001</b>
	<b>12. ay</b>	1.75 (0 -3.5)	2.2 (1.3 -6.2)	2.2 (1.3 -4.5)	0.230
<b>VAS Ağrı</b>	<b>Bazal</b>	28 (26 -30)	59 (46 -65)	56 (42 -65)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>3. ay</b>	16 (10 -22)	48 (41 -66)	46 (39 -66)	0.032
	<b>6. ay</b>	16 (10 -22)	52 (40 -57)	48 (39 -53)	0.046
	<b>12. ay</b>	30 (0 -60)	46 (40 -60)	46 (40 -60)	0.660
<b>VAS Global</b>	<b>Bazal</b>	15.5 (10-21)	48 (40-54)	47 (36-54)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>3. ay</b>	15.5 (10-21)	52 (36-56)	52 (35-54)	<b>0.027</b>
	<b>6. ay</b>	24.5 (9-40)	43 (32-60)	42 (32-56)	<b>0.045</b>
	<b>12. ay</b>	15.5 (5-26)	28 (20-52)	28 (19-52)	0.388
<b>BASFI</b>	<b>Bazal</b>	4.8 (4.6-5)	4.7 (4-5.7)	4.7 (4 -5.7)	0.269
	<b>3. ay</b>	3.5 (2-5)	4 (2.8-4.3)	4 (2.8 -4.4)	0.064
	<b>6. ay</b>	4 (2-6)	3.1 (2.1-4.4)	3.1 (2.1 -4.4)	<b>0.060</b>
	<b>12. ay</b>	1.85 (1-2.7)	1.8 (1.4-4.3)	1.8 (1.4 -2.7)	0.165
<b>ASDAS-CRP</b>	<b>Bazal</b>	3.7 (3.6-3.7)	4.2 (3.7-5)	4.2 (3.6-5)	<b>0.002</b>
	<b>3. ay</b>	1.6 (0.9-2.3)	3.1 (2.4-4.2)	3 (2.3-3.7)	0.240
	<b>6. ay</b>	1.6 (0.9-2.3)	3.15 (2.4-3.8)	3.05 (2.35-3.65)	0.246
	<b>12. ay</b>	2.1 (1.8-2.4)	2.7 (2.3-3.3)	2.4 (2.3-3)	0.148

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, **VAS:** Vizüel Analog Skala, **BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m<sup>2</sup>:** metrekare, **IQR:** Çeyrekler arası aralık, **n:** sayı

#### 4.1.7. akSpA Tanılı Hastalarda Secukinumab Tedavisinde Kalım Özellikleri

akSpA hastalarında SEC kesilme nedenleri ve tedavide kalım durumları kaydedilmiştir (**Tablo 7**). Hasta izlem süreleri medyan değeri 19 (6.5-31) ay olarak kaydedilmiştir. Tedavi naif hastalardan 1 (%14.3)'inde, bDMARD grubundaki hastalardan ise 18 (%48.6)'inde izlem süresince ilaç kesilmiştir (p=0.119) (**Tablo 7**). Tedavi naif grupta birinci yılda SEC tedavide

kalım %100 (n=7 hasta ) saptanır iken ikinci yılda ise tedavide kalım %85.7 (n=6 hasta) saptanmıştır. bDMARD grubunda ise birinci yılda SEC tedavisinde kalım %62.2 (n=23 hasta) ve ikinci yılda ise ilaçta kalım %37.8 (n=14 hasta) saptanmıştır (sırasıyla; p=0.078 ve p=0.035) (**Tablo 7**). SEC kesilme nedenleri ayrıca değerlendirilmiştir. Naif gruptaki bir hastada kesilme nedeni sekonder yanıtızlık olarak kaydedilmiştir. bDMARD grubunda ise 7 (%38.9) hastada primer yanıtızlık, 8 (%44.4) hastada sekonder yanıtızlık, 2 (%11.1) hastada yan etki ve 1 (%5.5) hastada ciddi enfeksiyon nedeni ile SEC tedavisi kesilmiştir (p=0.529) (**Tablo 7**).

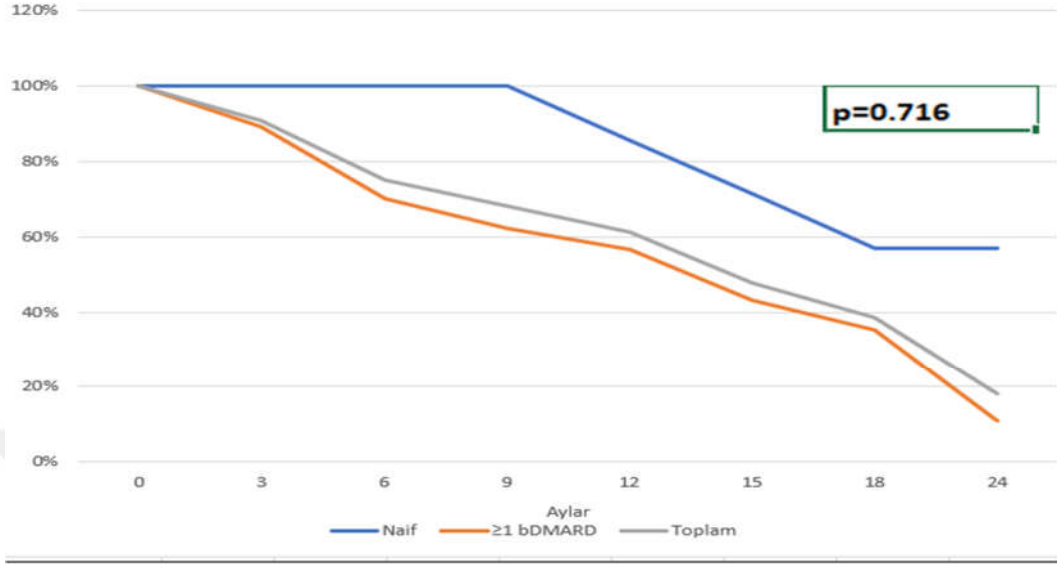
**Tablo 7.** akSpA tanılı hastalarda Sekukinumab tedavisinde kalım ve kesilme nedenleri

		Naif (n=7)	≥ 1bDMARD (n=37)	Toplam (n=44)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Total Stop (19 [6.5-31] ay)</b>	Yok	6 (85.7)	19 (51.4)	25 (56.8)	0.119
	Var	1 (14.3)	18 (48.6)	19 (43.2)	
<b>12. ay ilaçta kalım</b>	Yok	0 (0)	14 (37.8)	14 (31.8)	0.078
	Var	7 (100)	23 (62.2)	30 (68.2)	
<b>24. ay ilaçta kalım</b>	Yok	1 (14.3)	23 (62.2)	24 (54.5)	<b>0.035</b>
	Var	6 (85.7)	14 (37.8)	20 (45.5)	
<b>Kesilme Nedeni</b>	Yan etki	0 (0)	2 (11.1)	2 (10.5)	0.529
	Primer etkisizlik	0 (0)	7 (38.9)	7 (36.8)	
	Sekonder etkisizlik	1 (100)	8 (44.4)	9 (47.4)	
	Ciddi enfeksiyon	0 (0)	1 (5.5)	1 (5.3)	
	Malignite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Ölüm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, n: sayı, %: yüzde

Ayrıca akSpA tanılı hastalarda 36 aylık izlemde ilaçta kalım, hasta vizitlerindeki SEC devamlılığı durumları ile değerlendirilmiş ve oranları ile kaydedilerek grafik haline getirilmiştir (**Grafik 1**). Grafikte mavi çizgiler tedavi naif grubu, turuncu çizgiler bDMARD grubunu, gri çizgiler ise toplam SEC ilaçta kalım verilerini içermektedir. İki grup arasında genel ilaçta kalım değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0.716) (**Grafik 1**).

**Grafik 1.** akSpA tanılı hastalarda 36 aylık izlemde ilaçta kalım grafiği



Naif	7	7	7	7	6	5	4	4
≥1 bDMARD	37	33	26	23	21	16	13	4
Toplam	44	40	33	30	27	21	17	8
Aylar	0	3	6	9	12	15	18	24

## 4.2. PsA Tanılı Hastalarda Bulgular

### 4.2.1. PsA Tanılı Hastaların Demografik Bulguları

PsA grubunda demografik bulgular, tedavi naif ve bDMARD kullanan hasta grubunda özetlenmiştir (**Tablo 8**). Tedavi naif hastaların 3 (%60)'ü erkek, bDMARD tedavisi alan hastaların 5 (%71.4)'inin erkek cinsiyette olduğu saptanmıştır ( $p=0.679$ ) (**Tablo 8**). Tedavi naif hastaların medyan yaşı 48 (39-53) yıl saptanır iken  $\geq 1$  bDMARD grubundaki hastaların medyan yaşı 52 (52-57) yıl olarak hesaplanmıştır (**Tablo 8**).

bDMARD naif hastaların 4 (%80)'ünde sigara kullanım öyküsü mevcut iken,  $\geq 1$  bDMARD grubundaki hastaların 5 (%71.4)'inde sigara kullanımı öyküsü vardı ( $p=0.735$ ) (**Tablo 8**).

PsA tanılı naif hastalarda HLA-B27 pozitifliği olan hasta saptanmamıştır.  $\geq 1$  bDMARD grubunda ise 2 (%16.7) hastada HLA-B27 pozitifliği mevcuttur ( $p: 0.338$ ) (**Tablo 8**).

Tedavi naif PsA grubunda VKİ medyan değeri 26.2 (25.1-33.1) iken bDMARD kullanan hastalarda 25.3 (24.8-33.1) olarak saptanmıştır (p=0.350) (**Tablo 8**).

Tedavi naif grupta SEC ile tedavi süresi medyan 36 (36-84) ay olarak saptanmıştır. bDMARD grubunda ise medyan 26 (24-36) ay olarak saptanmıştır (**Tablo 8**).

PsA tanı naif hastalarda tanı süresi, semptom süresi ve tanı gecikme süreleri sırasıyla; 132 (70-166) ay, 168 (108-216) ay, 36 (36-84) ay olarak saptanmıştır. bDMARD kullanan PsA hasta grubunda ise sırasıyla; 96 (72-136) ay, 120 (108-180) ay, 26 (24-36) ay olarak saptanmıştır (**Tablo 8**).

**Tablo 8.** PsA tanı hastaların demografik bulguları

		Naif (n=5)	≥ 1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	3 (60)	5 (71.4)	8 (66.7)	0.679
	Kadın	2 (40)	2 (28.6)	4 (33.3)	
HLA B27	Negatif	5 (100)	5 (83.3)	10 (83.3)	0.338
	Pozitif	0 (0)	2 (16.7)	2 (16.6)	
Sigara	İçmemiş	1 (20)	2 (28.6)	3 (25)	0.735
	İçmiş	4 (80)	5 (71.4)	9 (75)	

	Naif (n=5)	≥ 1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)
	Medyan (IQR25-75)	Medyan (IQR25-75)	Medyan (IQR25-75)
Yaş	48 (39-53)	52 (52-57)	50 (45-53.5)
Kilo	85 (75-90)	74 (70-90)	82.5 (72-90)
Boy	170 (161-179)	165 (163-168)	166.5 (162-177.5)
VKİ	26.2 (25.1-33.1)	25.3 (24.8-33.1)	26.1 (25-33.1)
Tanı Süresi (ay)	132 (70-166)	96 (72-136)	114 (71-161)
Semptom Süresi (ay)	168 (108-216)	120 (108-180)	144 (108-204)
Semptom Süresi (yıl)	14 (9-18)	10 (9-15)	12 (9-17)
Tanı Gecikmesi (ay)	36 (36-84)	26 (24-36)	36 (26-47)
Sekukinumab Tedavi Süresi (ay)	36 (36-84)	26 (24-36)	36 (26-47)

VKİ: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram, m<sup>2</sup>: metrekare, IQR: Çeyrekler arası aralık, n: sayı, %: Yüzde

#### 4.2.2. PsA Tanılı Hastaların Komorbidite Dağılımı

bDMARD naif hastaların 3 (%60)'ünde HT, 1 (%20)'inde HL ve 1 (%20)'inde DM saptanmıştır. ≥1 bDMARD grubundaki hastalardan 3 (%42.9)'ünde HT, 1 (%14.3)'inde KAH

ve 1 (%14.3)'inde DM saptanmıştır ( sırasıyla p=0.558, p=0.217, p= 0.793) ( **Tablo 9**). VKİ değerleri, 3 kategori halinde sayı ve yüzdeleri ile verilmiştir (p=0.108) ( **Tablo 9**).

**Tablo 9.** PsA tanılı hastaların komorbiditelerinin dağılımı

	Naif (n=5)	≥1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)	p değeri	
	n (%)	n (%)	n (%)		
VKİ	<25 kg/m <sup>2</sup>	2 (40)	0 (0)	2 (16.7)	0.108
	25-30 kg/m <sup>2</sup>	1 (20)	5 (71.4)	6 (50)	
	>30 kg/m <sup>2</sup>	2 (40)	2 (28.6)	4 (33.3)	
HT	Yok	2 (40)	4 (57.1)	6 (50)	0.558
	Var	3 (60)	3 (42.9)	6 (50)	
KAH	Yok	5 (100)	6 (85.7)	11 (91.7)	0.377
	Var	0 (0)	1 (14.3)	1 (8.3)	
HL	Yok	4 (80)	7 (100)	11 (91.7)	0.217
	Var	1 (20)	0 (0)	1 (8.3)	
DM	Yok	4 (80)	6 (85.7)	10 (83.3)	0.793
	Var	1 (20)	1 (14.3)	2 (16.7)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **SLZ:** Salazopirin, **MTX:** Metotreksat, n: sayı, %: yüzde, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **HL:** Hiperlipidemi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m<sup>2</sup>:** metrekare

#### 4.2.3. PsA Tanılı Hastaların Eş Zamanlı csDMARD kullanım Durumları

PsA hastalarında tedavi naif grupta 4 (%80) hastada ve bDMARD grubunda 4 (%57.1) hasta NSAİİ kullanmaktaydı (p=0.408) (**Tablo 10**). Benzer şekilde tedavi naif grupta 4 (%80) ve bDMARD kullanan hastaların 4 (%57.1)'ünde csDMARD kullanmaktaydı. Naif grupta kullanımı 1 (%20) hasta SLZ, 4 (%80) hasta MTX, 2 (%40) hasta LEF kullanmaktaydı. bDMARD grubunda ise; 0 (%0) hastada SLZ, 4 (%57.1) hastada MTX ve 0 (%0) hastada LEF (Leflunomid) olarak saptandı ( sırasıyla p=0.217 , p=0.408, p=0.067) (**Tablo 10**).

**Tablo 10.** PsA tanılı hastaların csDMARD kullanım durumları

		Naif (n=5)	≥1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
<b>DMARD</b>	<b>Yok</b>	1 (20)	3 (42.9)	4 (33)	0.408
	<b>Var</b>	4 (80)	4 (57.1)	8 (66.7)	
<b>SLZ</b>	<b>Yok</b>	4 (80)	7 (100)	11 (91.7)	0.217
	<b>Var</b>	1 (20)	0 (0)	1 (8.3)	
<b>MTX</b>	<b>Yok</b>	1 (20)	3 (42.9)	4 (33.3)	0.408
	<b>Var</b>	4 (80)	4 (57.1)	8 (66.7)	
<b>NSAİİ</b>	<b>Yok</b>	1 (20)	3 (42.9)	4 (33.3)	0.408
	<b>Var</b>	4 (80)	4 (57.1)	8 (66.7)	
<b>Leflunomid</b>	<b>Yok</b>	3 (60)	7 (100)	10 (83.3)	0.067
	<b>Var</b>	2 (40)	0 (0)	2 (16.7)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **SLZ:** Salazopirin,

**MTX:** Metotreksat, **n:** sayı, **%:** yüzde

#### 4.2.4. PsA Tanılı Hastaların Ekstra Artiküler Bulguları

PsA hastalarında tedavi naif grupta 4 (%80) hastada eşlik eden psöriazis saptanmıştır. bDMARD kullanan hasta grubunda ise 5 (%71.4) hastada bulunmaktadır. Aynı oranlar her iki grupta periferik artrit için de geçerlidir (p=0.735) (**Tablo 11**).

Üveit ve İBH her iki hasta grubunda da saptanmamıştır. Tedavi naif grupta sırasıyla 3 (%60) hastada daktilit ve 4 (%80) hastada entezit saptanmıştır. bDMARD kullanan hasta grubunda ise 3 (%42.9) hastada daktilit ve 2 (%28.6) hastada entezit saptanmıştır (sırasıyla p=0.558, p=0.079) (**Tablo 11**).

**Tablo 11.** PsA tanılı hastalarda ekstra artiküler bulguların dağılımı

		Naif (n=5)	≥ 1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)	p değeri
		n (%)	n (%)	n (%)	
Psöriazis	Yok	1 (20)	2 (28.6)	3 (25)	0.735
	Var	4 (80)	5 (71.4)	9 (75)	
Ailede SpA Öyküsü	Yok	4 (80)	5 (71.4)	9 (75)	0.735
	Var	1 (20)	2 (28.6)	3 (25)	
Üveit	Yok	5 (100)	7 (100)	12 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
İBH	Yok	5 (100)	7 (100)	12 (100)	ad.
	Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Periferik Artrit	Yok	1 (20)	2 (28.6)	3 (25)	0.735
	Var	4 (80)	5 (71.4)	9 (75)	
Daktilit	Yok	2 (40)	4 (57.1)	6 (50)	0.558
	Var	3 (60)	3 (42.9)	6 (50)	
Entezit	Yok	1 (20)	5 (71.4)	6 (50)	0.079
	Var	4 (80)	2 (28.6)	6 (50)	

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes melitus, **HL:** Hiperlipidemi, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **kg:** kilogram, **m<sup>2</sup>:** metrekare, **n:** sayı, **%:** yüzde, **ad:** anlamlı değil

#### 4.2.5. PsA Tanılı Hastalarda Secukinumab Tedavisinde Kalım Özellikleri

PsA hastalarında SEC kullanım süreleri, kesilme nedenleri ve tedavide kalım durumları kaydedilmiştir (**Tablo 12**). Hasta izlem süreleri medyan değeri 19 (6.5-31) ay saptanmıştır. Tedavi naif hastada 2 (%40) hastada, bDMARD grubunda 3 (%42.9) hastada SEC tedavisi kesilmiştir (**Tablo 12**). Tedavi naif grupta birinci yılda 3 (%60) hastada ilaçta kalım saptanır iken bu hastalarda ikinci yılda da ilaçta kalım devam etmiştir. bDMARD grubunda 5 (%71.4) hastada birinci yılda ve 2 (%28.6) hastada ise ikinci yılda tedavide kalım saptanmıştır (**Tablo 12**).

PsA hastalarında SEC kesilme nedenleri değerlendirilmiştir. Tedavi naif hastalardan 1 (%50)'inde yan etki ve 1 (%50) hastada ise sekonder yanıtızlık nedenli tedavi kesilmiştir.

bDMARD grubunda ise 2 (%66.7) hastada sekonder yanıtızlık ve 1 (%33.3) hastada ciddi enfeksiyon nedenli tedavi kesilmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12.** PsA tanılı hastalarda Secukinumab ilaçta kalım ve kesilme nedenlerinin dağılımı

		Naif (n=5)	≥ 1 bDMARD (n=7)	Toplam (n=12)
		n (%)	n (%)	n (%)
<b>Total Stop (19 [6.5-31] ay)</b>	<b>Devam</b>	3 (60)	4 (57.1)	7 (58.3)
	<b>Stop</b>	2 (40)	3 (42.9)	5 (41.7)
<b>12. ay ilaçta kalım</b>	<b>Yok</b>	2 (40)	2 (28.6)	4 (33.3)
	<b>Var</b>	3 (60)	5 (71.4)	8 (66.7)
<b>24. ay ilaçta kalım</b>	<b>Yok</b>	2 (40)	5 (71.4)	7 (58.3)
	<b>Var</b>	3 (60)	2 (28.6)	5 (41.7)
<b>Kesilme Nedeni</b>	<b>Yan etki</b>	1 (50)	0 (0)	1 (20)
	<b>Primer etkisizlik</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>Sekonder etkisizlik</b>	1 (50)	2 (66.7)	3 (60)
	<b>Ciddi enfeksiyon</b>	0 (0)	1 (33.3)	1 (20)
	<b>Malignite</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>Ölüm</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**bDMARD:** Biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, **n:** sayı, **%:** yüzde

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda tek merkezde takip edilen akSpA ve PsA tanılı hastalarda IL17A inhibitörü olan Secukinumab (SEC) tedavisinin sonuçlarını, hastalığa özgü sonlanımları, tedavide kalım ve ilaç ilişkili güvenlik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Spondiloartrit (SpA) terimi, prototipleri ankiroz AS ve PsA formları ile kısmen heterojen bir romatizmal hastalık grubunu kapsar. Enflamatuvar bel ağrısı gibi karakteristik klinik özellikler, entezit veya artrit gibi periferik semptomlar ve anterior üveit, psöriazis ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi ekstra artiküler belirtiler ile ortaya çıkabilirler. Aksiyel SpA (akSpA) tanısı konan hastaların çoğu görüntüleme sakroiliit ve spondilit gibi bulgular veya C reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı gibi laboratuvar incelemelerinde objektif inflamasyon belirtileri gösterir (152).

AS genellikle yaşamın 2 ya da 3. dekadında ortaya çıkmaktadır dolayısıyla üretken yaşlardaki genç kişileri etkileyen bir hastalıktır. Hastalar genellikle 20'li yaşların sonu civarında başvurur. Hastaların yaklaşık %80'inde 30 yaş ve daha öncesinde semptomlar başlamaktayken, hastaların %5'inden azında 45 yaşın üzerinde başlar (23). Semptomların genç yaşta başlaması daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (153). Çalışmamızda bDMARD naif hastaların medyan yaşı 37 (34-41) yıl iken bDMARD tedavisi alan hastaların yaş medyan değeri 42 (36-56) yıl saptanmıştır. Ayrıca semptom süreleri dikkate alındığında (bDMARD naif medyan 72 ay, TNFi yanıtız medyan 192 ay) hastaların mevcut semptomlarının literatür ile benzer şekilde 3. dekada doğru başladığı saptanmıştır.

Önceki çalışmalarda, nr-akSpA'lı hastalar daha sık kadın cinsiyete sahip olduğu, daha düşük oranda HLA-B27 pozitifliğinin saptandığı ve hastalık süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (154–156). Ancak akSpA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. nr-akSpA ve AS hastalarından oluşan İsveç Romatoloji Kalite kayıt kohortunda, HLA-B27 pozitifliği %70 (nr-akSpA) ve %84'ünde (AS) mevcuttu (154). Bizim çalışmamızda ise akSpA tanılı hastalardaki HLA-B27 sıklığı ülkemizdeki oranlar ile uyumlu saptandı. Bununla birlikte PsA grubundaki hastalarda oldukça düşük oranda saptanan HLA-B27 pozitifliği, ülkemizde saptanan oranların altında saptanmış olup çalışmamızda az sayıda PsA tanılı hasta bulunması ile ilişkili düşünülmüştür.

TNF inhibitörlerinin AS'nin belirti ve semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiş olsa da TNFi tedavisi ile AS'de spinal radyografik progresyonda bir azalmayı gösteren ileriye dönük kontrollü ve randomize çalışmalardan bugüne kadar yeterli bir veri mevcut değildir. 2 yıllık plasebo kontrollü bir çalışmada AS'li hastaları etkisiz tedaviye maruz bırakmak etik olarak kabul edilmez. Bu nedenle, farklı TNFi'ler ile radyografik ilerlemeye ilişkin veriler, katılımcıları biyolojik ajanlarla tedavi görmemiş olan OASIS gibi tarihsel kontrol gruplarından elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Bu tarihsel kontrol gruplarıyla yapılan kohort karşılaştırmaları, 2 yıl sonra yapısal ilerleme üzerinde TNFi tedavilerinin önemli bir yararı olmadığını göstermiştir (157). Bununla birlikte hastalığın doğası gereği iki yıl gibi kısa bir sürede hastalık progresyonunu değerlendirecek altın standart bir ölçüm bulunmamaktadır. Bu hastalarda daha uzun süreli izlemlerde spinal progresyon hızının azaltılabileceği konusu daha geniş anlamda kabul görmektedir.

Yayınlanan çalışmalardan bir diğ erinde ise AS hastalarında NSAİİ ve TNFi kullanımının radyografik progresyonu yavaşlatmada sinerjik bir etkisinin olduğu ve en büyük etki hem yüksek doz NSAİİ hem de TNFi kullananlarda görüldüğü sonucu çıkmıştır (158). 2016 yılında aktif AS hastaları ile yapılan bir çalışmada, SEC ile 94. haftaya kadar 4 haftada bir 3 mg/kg dozunda devam edildiğinde, AS hastalarının çoğ unda kalıcı bir klinik yanıt gösterilmiştir. Buna MR görüntüleme de inflamatuvar spinal lezyonlarda gerilemenin de eşlik ettiğ i gösterilmiştir (159).

akSpA'lı hastalarda SEC ile tedavi sonuçları hakkında bugüne kadar sınırlı gerçek yaşam veriler sunan çalışma vardır. AS tedavisi için çeşitli TNFi tedavi seçenekleri mevcuttur; ancak hastaların %40 kadarında bu ajanlara yanıt sızlık gelişmektedir. Swiss Kohortu (160), KOBIO (161) ve EuroSpA (162) gibi büyük çaplı çalışmalardan elde edilen verilerde IL-17A inhibisyonunun, TNFi tedavisine yetersiz yanıt/toleransı olan hastalar için de TNFi seçenekleri kadar etkili bir terapötik strateji olabileceğ ini düşündürmektedir.

İnterlökin-17A'ya karşı sınıfının ilk insan monoklonal antikoru olan SEC, AS tedavisi için ABD ve AB dahil olmak üzere birçok ülkede onaylanmıştır. Mevcut Spondiloartrit Değ erlendirmesi Uluslararası Derneğ i (ASAS)-EULAR tavsiyelerine göre, ilk TNFi başarısızlığ ından sonra SEC önerilmektedir. ACR/SAA/SPARTAN önerileri, TNFi'ye primer yanıt sızlıklarda ve sekonder yanıt sızlıkta IL-17A inhibitörlerinin kullanımı genellikle uzman görüşüne dayanmaktadır (137). Bunun nedeni; önceden TNFi kullanan AS hastalarında IL-17A inhibitörlerinin klinik etkinliğ ini, alternatif TNFi'ler ile karşılaşt ıran randomize klinik

çalışmaların yokluğudur. Mevcut çalışmalar ve EuroSpA kohortunun sonuçları, TNFi maruziyeti öyküsü olan AS hastalarında sınıfa Secukinumab ve alternatif TNFi tedavisine geçiş arasında ilaçta kalım ve klinik etkililik açısından önemli bir fark olmadığını göstermektedir (160).

Nordik kökenli kohort çalışmasında birinci veya ikinci basamak biyolojik tedavi olarak IL17i veya TNFi alan hastalarda benzer etkinlik sonuçları elde edildiği, üçüncü ve sonraki basamaklarda SEC kullanıldığında TNFi'ye göre daha az etkili olduğunu gösterilmiştir (163). Kohort çalışmalarında SEC kullanan hastaların büyük çoğunluğunun 2'den fazla TNFi kullanma geçmişinin olduğunu, bu hastaların aslında tedaviye dirençli hastalar olduğu ve bu nedenle Secukinumab tedavisinden de beklenen faydayı görmeyeceklerini öngörmenin önemi vurgulanmıştır.

AS tedavisinde subkutan SEC etkinliği esas olarak, dört randomize çift kör çalışmayı içeren beş çok merkezli, faz III çalışmada değerlendirilmiştir (MEASURE Çalışmaları). Önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde, 150 mg s.c SEC kullanan (plaseboya karşı her zaman anlamlı olmasa da) hastaların daha önce TNFi tedavisi almış olup olmadığına bakılmaksızın etkili olduğu görülmüştür (135,136,164).

Biyolojilere verilen yanıt birkaç faktöre bağlıdır. İleri yaş, HLA-B27 negatifliği, obezite, yüksek bazal hastalık aktivitesi ve çözünür TNF reseptörleri ile tedavi, birinci basamak TNFi tedavisine primer yanıtızlığın öngörücüleridir (165,166). İkinci basamak TNFi tedavisine verilen klinik yanıt ise <6 ay süreyle TNFi'ye maruz kalan hastalarda, önceden TNFi maruziyeti >6 ay olan hastalara göre daha düşük beklenmektedir (155).

Bir başka çalışma ise İtalya'daki merkezlerden elde edilen veriler ile yapılmıştır (167). Bu çalışmada hedeflenen, akSpA hastalarda SEC'in uzun vadeli etkinliğini değerlendirmenin yanı sıra ilaçta kalım oranını değerlendirmek ve akSpA klinik özelliklerine, uygulanan dozaja ve biyolojik tedavi seçimlerine göre klinik ve laboratuvar değerlendirmesindeki farklılıkları belirlemektir. 39 akSpA hastası ile yapılan çalışmada, toplamda 2 yıl süre ile hastalar takip edilmiştir. BASDAI ve ASDAS-CRP yanıtları ile tedavi etkinliği değerlendirilmiş, her iki indekste de anlamları sonuçlara ulaşılmıştır. SEC dozu olarak 150 ve 300 mg olarak uygulanan farklı dozlar arasında BASDAI ve ASDAS-CRP iyileşmesinde istatistiksel bir anlamlılık gözlenmemiştir. Ayrıca biyolojik tedavi naif hastalar ile daha önce TNFi ile yanıtızlık gelişen hastalar arasında BASDAI ve ASDAS-CRP varyasyonlarında anlamlı bir

fark ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. İlaçta kalım oranlarında ise biyolojik tedavi naif hastalar ve TNFi başarısızlığı olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

2020'de yayınlanan bir başka çalışmaya ise 76 hasta dahil edilmiştir ve birinci bDMARD olarak 24 hastaya, ikinci bDMARD olarak 23 hastaya ve üçüncü sırada 29 hastaya SEC başlanmıştır. 16 haftalık takip ile hastalık aktivite indeksleri ve hasta yaşam kalitesini içeren skorlar değerlendirilmiştir ve her grup hastada SEC etkinliğini gösteren verilere ulaşılmıştır (168). Çalışmada dikkat çeken sonuçlar, birinci sıra bDMARD olarak SEC kullanımında BASDAI, BASFI, hasta yaşam kalitesi gibi skorlarda daha etkili ve anlamlı farklar izlenmiş olmasıdır.

Çalışmamızda, tedavi naif hastalardan 1 (%14.3)'inde, bDMARD yanıtız grubundaki hastalardan ise 18 (%48.6)'inde izlem süresince ilaç kesilmiştir ( $p=0.119$ ). Çalışmamızda naif grupta primer etkisizlik nedeni ile SEC kullanımı sonlandırılan hasta bulunmamakla birlikte öncesinde bDMARD tedavisi alan grupta toplamda 7 (%38.9) hastada primer etkisizlik nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır. TNFi naif grupta, SEC ile daha uzun tedavi periyodu sağlandığı görülmüştür ( $p=0.01$ ).

MEASURE 3 çalışmasındaki ilk 150 mg Secukinumab grubundaki hastalardan %4'ünde 52. haftaya kadar yan etkiler nedeniyle SEC kesilmiştir. Farklı çalışmalar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması, çalışma popülasyonlarındaki ve dahil etme kriterlerindeki heterojenlik nedeniyle zordur ve genellikle geçerli sonuçlara varılamadığı akılda tutulmalıdır. akSpA'da birinci basamak b/tsDMARD tedavisi olarak kafa kafaya tasarımda IL-17 yolu inhibisyonu ve TNFi'nin etkinliğinin doğrudan karşılaştırılması ve ayrıca IL-17 yolu inhibisyonunun uzun vadeli etkinliğine ilişkin daha fazla gözlemsel çalışma gerekli olduğu vurgulanmaktadır.

AS'li hastalarda 2 yıllık bir süre boyunca ADA ve SEC'in, TNFi naif hastalarda radyografik progresyon üzerindeki etkisini karşılaştırmak için yapılan ilk randomize, kontrollü Faz III çalışma olan SURPASS çalışması devam etmektedir (169). Bu nedenle daha önce yapılan MEASURE (1 ve 2) ile ATLAS çalışmalarından dolayı olarak elde edilen sonuçlarda TNFi naif hastalarda, SEC'in TNFi'lere benzer ASAS20 ve ASAS40 yanıtlarına sahip olduğu vurgulanmıştır (170,171). SURPASS çalışmasından gelecek sonuçların bu önermeyi daha da güçlendireceği düşünülmektedir. Bununla birlikte biyolojik yanıtız hastalar için daha uzun takip süreli ve daha fazla hastayı içeren gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi gereklidir.

MEASURE 1'den elde edilen uzun vadeli veriler, ASAS20'li hastaların oranındaki iyileşmelerin 2 yıllık devam eden SEC tedavisi boyunca devam ettiğini göstermektedir (172). Benzer şekilde SEC, MEASURE 2 çalışmasında (134,140) 2-3 yılda, MEASURE 3'te (173) ve MEASURE 4'te 2 yılda (164) ASAS20 ve ASAS40 hastalarının oranında sürekli artışlar sağlamıştır.

Bizim çalışmamızda da akSpA hastalarında klinik aktivite skorlarını yansıtan ve hastalık takibinde kullanılan ölçümlerden BASDAI, BASDAI (5-6), VAS ağrı, VAS global, BASFI, ASDAS-CRP kullanılmıştır.  $\geq 1$  bDMARD yanıtız grupta yer alan hastaların bazal BASDAI, bazal VAS-Ağrı, bazal VAS-Global ve bazal ASDAS-CRP skorlarının naif gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla;  $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p=0.002$ ). Ayrıca izlemde 3. ve 6.aydaki BASDAI ile VAS-Global skorları, naif gruba göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

SEC ile yapılmış birçok çalışma ile ilaç etkinliği, uzun dönemli güvenlik ve tedavi yanıt oranlarında anlamlı sonuçlar gösterilmiş olsa da önceki bDMARD kullanımının SEC etkinliği üzerindeki etkisi ve tanıdan bu yana geçen zamanın etkisi, akSpA'lı hastalardan oluşan geniş bir gözlemsel kohortta çalışılmamıştır. 2020'de yayınlanan EuroSpA çalışmasında Avrupa'da 13 merkezden toplamda 1860 hasta, 6 ve 12 aylık takipler ile akSpA 'da SEC etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Hastalık aktivite indeksi olarak ASDAS ve BASDAI kullanılmıştır. Tedavi yanıt değerlendirilmesinde ise BASDAI50, ASAS20/40, ASDAS-CII, ASDAS-MI skorları ele alınmıştır. Genel olarak, SEC ilaçta kalım 6 ve 12 aylık dönemde yüksek oranda mevcuttur. Tüm yanıt oranlarının, önceki b/tsDMARD'ların sayısına göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Daha önce b/tsDMARD almamış hastalar için sayısal olarak daha yüksek olduğu saptanmış olup merkezlerdeki kayıtlar arasında önemli ölçüde farklılık gösterilmiştir. Genel olarak, tanıdan bu yana geçen sürenin SEC etkinliği ile ilişkili olmadığı da gözlenmiştir (162).

Çalışmamızdaki SEC tedavi sonlandırılma sayısı ve nedenlerine bakıldığında, bDMARD kullanan grupta primer etkisizlik nedeni ile 7 (%38.9) hastada SEC tedavisi sonlandırılması da SEC ile tedavi süresini etkileyen faktörlerden birisi olduğu yorumunu vermiştir. Tedavi naif gruptaki sonlandırma ise 1 (%100) hastada sekonder etkisizlik nedeni ile olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmamızda çalışma başlangıcında ikinci bDMARD olarak SEC kullanan 14 (%38.8) hasta, üçüncü bDMARD olarak SEC kullanan 17 (%62.9) hasta, dördüncü

bDMARD olarak SEC kullanan ise 6 (%42.8) hasta saptanmıştır. Hasta izlem süreleri medyan değeri 19 ay IQR25-75 (6.5-31) olarak kaydedilen çalışmamızda ilaçta kalım durumu değerlendirildiğinde TNFi naif grupta birinci yılda (p=0.078) ve ikinci yılda ilaçta kalım (p=0.035) bDMARD kullanmış hastalardan daha yüksek saptanmıştır.

AS'de SEC tedavisinin hasta tarafından raporlanan sonuçlar üzerindeki etkisine odaklanan bir derleme 2020'de yayınlanmıştır. Hastalarda öncesinde TNFi tedavisi kullanım durumuna bağlı olmaksızın sonuçlar üzerinde pozitif bir SEC etkinliği belirtilmiştir. Hasta tarafından raporlanan sonuçlardaki daha büyük gelişmeler; anti-TNF tedavi açısından naif olmak, daha genç yaş, daha kısa hastalık süresi ve başlangıçta daha yüksek objektif inflamasyon ölçümleri ile ilişkilendirilmiştir (174). Yaptığımız çalışmadaki sonuçlar değerlendirildiğinde, TNFi naif gruptaki hastaların öncesinde bDMARD kullanan gruba göre daha genç yaşta (39.8±10.1'e karşın 45.9±13.6) olduğu saptanmıştır (p=0.199). Tanı ve semptom süreleri ve tanı gecikme süreleri de kaydedilmiş ve her iki hasta grubu arasında SEC etkinliği ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Ayrıca SEC ile tedavi süresi periyodu da karşılaştırılmıştır. Tanı süresinde anlamlı fark izlenmemiş olup, semptom süresi (p= <0.001) ve tanı gecikmesinde (p= 0,008) istatistiksel anlamlı fark görülmüştür.

Bu çalışmada b/tsDMARD naif hastalar için 12 ve 24 aylık secukinumab ilaçta kalım oranı 100% ve %85,7 saptanmıştır. Sonuçlarımız Avrupa'da yapılan diğer çalışmalardaki akSpA'lı hastalarda birinci basamak TNFi'ye göre yakın zamanda bildirilen ilaçta kalım oranlarına benzerdir. akSpA'da birinci bir TNFi ilaçta kalımının genel olarak ikinci veya üçüncü bir TNFi'den daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da bDMARD yanıtızsız hastalarda ilaçta kalım oranları naif hastalara oranla oldukça düşük saptanmıştır.

1380 PsA ve 794 AS hastasında yapılan bir çalışmada, 5 yıl boyunca PsA grubu ve 4 yıl süre ile AS hastaları SEC tedavisi ile uzun dönemli güvenlik ve yanıt oranı açısından araştırılmıştır. SEC, PsA ve AS hastalarında uzun süreli tedaviye göre olumlu bir güvenlik profili göstermiştir. Bu kapsamlı değerlendirme, SEC güvenlik profilinin, PsA ve AS hastalarındaki önceki raporlarla tutarlı olduğunu ve bu kronik koşullarda uzun süreli kullanımını desteklediğini göstermiştir(175,176).

Psöriatik artrit (PsA); periferik artrit, aksiyel hastalık, daktilit, entezit, deri ve tırnak psöriazisi ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (177). PsA, kalıcı eklem hasarı ve

sakatlık sonucu hastaların günlük işleyişini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (178,179).

Proinflamatuvar sitokin IL-17A, PsA'nın karakteristiği olan eklem ve entezal inflamasyon ve yapısal hasar ile sonuçlanan çoklu biyolojik fonksiyonlara aracılık eder. Avrupa Romatizma Karşıtı Ligi (EULAR) ve Psoriasis ve Psoriatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu (GRAPPA) tavsiyeleri, IL-17A'yı hedeflemeyi PsA'nın tüm ana klinik belirtilerini yönetmek için terapötik bir strateji olarak kabul eder (151) (180).

PsA tedavisinde ana hedefler semptomları kontrol etmek, yapısal hasarı önlemek, fiziksel fonksiyonu optimize etmek ve hastalık ilişkili hayat kalitesini (HR-QOL) iyileştirmektir (151). Tedavi seçimi, hastalığın klinik fenotipine bağlıdır. PsA'da her bir kas-iskelet sistemi bulgusunun yanı sıra kas-iskelet sistemi dışı belirtiler ve komorbiditeler de mutlaka dikkate alınmalıdır (151). GRAPPA ve EULAR, periferik artrit için birinci basamak tedavi olarak bir csDMARD (tercihen Metotreksat), ardından tedavi hedeflerine ulaşamadığında bir bDMARD (TNFi, IL-12/23i veya IL-17i) önermektedir (151).

Ağırlıklı olarak aksiyal hastalığı olan hastalarda, ilgili cilt tutulumu olduğunda EULAR kılavuzları TNFi yerine IL-17i kullanılmasını önermektedir (151). ACR ve Amerika Ulusal Psöriazis Vakfı (NPF) kılavuzları da daha önce tedavi görmemiş PsA için oral küçük bir molekül (csDMARD veya Apremilast) yerine tercihen bir TNFi önerir; TNFi'den sonra veya TNFi kontrendikasyonları olan hastalarda ise IL-12/23i ve IL-17i seçmeyi önermektedir (147).

Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, FUTURE 1'deki Secukinumab tedavisinin hem anti-TNF almamış hem de TNFi yanıtı olmayan hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir, klinik yanıtlar genellikle daha önce TNFi naif hastalarda, TNFi yanıtı olmayan hastalara göre daha yüksektir. Bu sonuçlar, daha önce TNFi yanıtı olmayan hastalarda olduğu kadar biyolojik olarak daha önce deneyimlenmemiş hastalarda Secukinumab ile uzun süreli tedavinin etkinliğini desteklemektedir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda da literatür ile uyumlu şekilde SEC güvenlik profili, daha önce PsA ve AS için bildirilenlerle tutarlıydı.

Çalışmada bildirilen düşük Crohn hastalığı oranı, Secukinumab tedavisi ile IBD olaylarının nadir olduğunu bulan psoriasis, PsA ve AS klinik çalışmasının yakın tarihli bir retrospektif analizinin bulgularıyla uyumludur (181). Aktif olarak devam eden İBH tanısı olan ve klinik açıdan İBH yüksek riskli grupta olan hastalara kliniğimizde IL17i tedavisi verilmemektedir.

SEC, PsA tedavisi için yakın zamanda onaylanmıştır ve Psöriazis ve Psoriatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu (GRAPPA) Romatolojide Sonuç Ölçütleri (OMERACT) çekirdek etki alanı kümesindeki tüm PsA belirtilerini iyileştirir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki az sayıda çalışma, gerçek yaşam sonuçları ile PsA'lı hastalarda Secukinumab'ın etkinliğini değerlendirmiştir (182,183).

Sistemik inflamatuvar hastalıklarda altta yatan kronik inflamasyona bağlı malignite riskinde artış bildirilmiştir. Bu hastalıklardaki kronik inflamasyon, sitokin ve kemokin üretimi, DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler yoluyla tümör oluşumunu indükleyebilir (184,185).

Psöriazis ve AS genellikle küçük bir lenfoma riski, özellikle Hodgkin lenfoma riski ile ilişkilidir ve bu durum, daha şiddetli hastalığı olanlarda artar (186–188). PsA hastalarında ise hastalığın altında yatan kronik inflamasyonla bağlantılı genel malignite riskinde artış yok gibi görünse de bazı kanıtlar lenfoma riskinin arttığını düşündürmektedir (189). Ayrıca, PsA hastalarının %30'unda eşlik eden psoriasis vardır (190). Kronik inflamasyonla bağlantılı artan malignite riskine ek olarak, otoimmün hastalıklarda kullanılan immün supresif ve immün modülatör tedavi, lenfomalar ve melanom dışı cilt kanserleri dahil olmak üzere spesifik kanser riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (191–193). Hastalar için optimal tedavi seçilirken daha önceki tıbbi malignite öyküsü dikkate alınması önerilmektedir (194).

Ek olarak, TNFi'nin etkileri için bir aracı olarak gen ekspresyon analizinin kullanılması, yakın zamanda sunulan bir transkriptik çalışmada TNFi 'nin melanom ve sarkom için prognozu kötüleştirebileceğini göstermiştir. Bu verilerin aksine, uzmanlardan oluşan bir konsensüs paneli, romatoid artritli (RA) TNFi ile tedavi edilen hastalarda genel malignite riskinin (lenfoma dahil) artmadığı sonucuna varmıştır (195).

Bu, önceden TNFi alan malignitesi olan RA hastalarının gelecekteki malignite insidansı riskinde artış olmadığını gösteren kayıt verileriyle de desteklenmektedir (196). PsA ve AS hastalarında malignite riskine ilişkin uzun vadeli sağlam güvenlik verileri sınırlıdır, ancak İsveç ve Danimarka biyolojik kayıtlarından elde edilen veriler, TNFi ile tedavinin bu endikasyonlarda artan malignite riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir (197).

Karşılaştırma için SEER veri tabanı kullanıldığında, SEC kullanan hastalarda gözlenen malignite oranları, genel ABD popülasyonunda beklenenlerle karşılaştırılabilir olarak saptanmıştır (SIR=0.99, %95 CI: 0.82, 1.19). Ek olarak, SEC 300 mg ve 150 mg dozları arasında malignite insidansında hiçbir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, psöriazis hastalarında

biyolojik kullanım ile malignite insidansı arasında hiçbir doz ilişkisi olmadığını gösteren önceki çalışma sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur (198,199).

Ayrıca diğer anti-IL-17 ajanlarından elde edilen uzun vadeli güvenilirlik verileri sınırlı olsa da hem Ixekizumab hem de Brodalumab çalışmalarından elde edilen güvenlik analizlerinde, tedavide düşük malignite oranları gözlemlenmiştir (200–202). Birlikte alınan bu veriler, anti-IL 17 hedefli tedavi alan hastalarda nispeten düşük bir malignite riski olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda SEC tedavisi sırasında yaklaşık 36 ayı aşkın süre izlenen hastalarda kanser öncülü lezyon ve/veya kanser gelişimi saptanan hasta saptanmamıştır. Çalışmamızın görece kısıtlı zaman aralığında malignite riskinin artmadığı ön sonucuna ulaşılmıştır.

### **Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Çalışmamızda akSpA ve PsA tanılı hastaların SEC tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. SEC ile biyolojik deneyimli veya naif hastalar arasında devam oranları açısından fark gözlenmezken kontrol grubu olmayışı ve PsA tanılı hasta sayısının az olmasından ötürü ileri yorumda bulunmak güçtür. Bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Çalışmanın Güçlü Yönleri**

Çalışmamızda Secukinumab başlanan hastaların yüksek oranda biyolojik deneyimli olması Secukinumab'ın görece yeni bir tedavi seçeneği olması nedeniyle öncelikle TNFi dirençli ve/veya intoleransı olan hasta grubundaki kullanımına bağlandı. Buna rağmen bu hasta popülasyonunda Secukinumab devam oranının uzun süreli izlemde TNFi kullanan AS'li hastalara benzer oranda olması önemli bir gerçek yaşam verisi olarak bulundu (136,203).

## 6. SONUÇ

SEC tedavisi akSpA ve PsA tedavisinde birinci basamakta kullanıldığında TNFi tedavilerine benzer klinik sonuçlara ve ilaçta kalım sürelerine sahiptir. Daha öncesinde ikinci basamakta verilmesi önerilen SEC tedavisini bDMARD naif ve özellikle PsA tanılı hastalarda cilt bulgularının ön planda olduğu hastalarda ilk seçilecek bDMARD olarak seçilmesi sonuçları iyileştirebilir. Ayrıca her iki hasta grubunda da SEC tedavisi sırasında önemli bir güvenlik sorununa rastlanmamıştır. Bu konuda daha fazla hasta katılımı ile daha uzun takip sürelerinin değerlendirildiği gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKÇA

1. Walsh J, Hunter T, Schroeder K, Sandoval D, Bolce R. Trends in diagnostic prevalence and treatment patterns of male and female ankylosing spondylitis patients in the United States, 2006–2016. *BMC Rheumatol.* 2019 Dec;3(1):39.
2. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: Results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101–7.
3. Chyuan I-T, Chen J-Y. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1–8.
4. Azzolin I, Massazza G, Iagnocco A. Spondyloarthritis: not only enthesitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Aug 26;38(1):157–63.
5. MOLL JMH HIMIW V. ASSOCIATIONS BETWEEN ANKYLOSING SPONDYLITIS, PSORIATIC ARTHRITIS, REITER'S DISEASE, THE INTESTINAL ARTHROPATHIES, AND BEHCET'S SYNDROME. *Med.* 1974 Sep;53(5):343–64.
6. Amor B DMMM. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85–9.
7. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.
8. Siebert S, Raj S TA. A brief history of ankylosing spondylitis. *Oxford Rheumatol Libr.* 2016;
9. Moll JHM, Wright V. Seronegative polyarthritis. *Amsterdam North Ho-| ard Publ Co.* 1976;26–79.
10. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):319–34.
11. Van Der Linden Hans Valkenburg SA, Cats A. Official Journal of the American Rheumatism Association Section of the Arthritis Foundation EVALUATION OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS A Proposal for

- Modification of the New York Criteria. 1984 Apr.
12. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6.
  13. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The Challenge of Diagnosis and Classification in Early Ankylosing Spondylitis Do We Need New Criteria? *ARTHRITIS Rheum*. 2005;52(4):1000–8.
  14. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1).
  15. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68(9).
  16. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441–76.
  17. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2).
  18. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthropathies. *Ankyl Spondylitis Spondyloarthropathies*. 2006;117–31.
  19. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90.
  20. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014 Apr;53(4):650–7.
  21. Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Reveille JD. Risk Factors For Functional Limitations in Patients With Long-Standing Ankylosing Spondylitis. 2005;
  22. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013;345(6):431–6.
  23. Feldtkeller E, Khan MA, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with

- ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61–6.
24. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Sep 1;18(1).
  25. Van Der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1221–4.
  26. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments.
  27. De Blecourt JJ, De Blijcourt-Meindersma T, Erlee TJD, Drion EF. HEREDITARY FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH A STATISTICAL APPENDIX BY. *Ann rheum Dis.* 1961;215.
  28. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Jul;18(4):332–41.
  29. Brown L Gail Kennedy MA, MAcGREGOR AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, et al. SUSCEPTIBILITY TO ANKYLOSING SPONDYLITIS IN TWINS The Role of Genes, HLA, and the Environment. Vol. 30, AKTHKIT15 R RHEUMATISM. 1907.
  30. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet (London, England).* 1973 Apr 28;1(7809):904–7.
  31. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011.
  32. Tsui FWL, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):733–6.
  33. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jul 1;28(4):359–67.
  34. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. Vol. 13, *Nature Reviews Rheumatology.* 2017.
  35. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From

- Prognostication to Disease Modification. Vol. 20, Current Rheumatology Reports. 2018.
36. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High Association of an HL-A Antigen, W27, with Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14).
  37. Tapiaserrano, R. et al. Testicular function in active ankylosing-spondylitistherapeutic response to human chorionic-gonadotropin. *J. Rheuma.* 18, 841–848 (1991). | Mendeley [Internet]. *The Journal of Rheumatology.* 1991 [cited 2022 Apr 13]. p. 841–8. Available from:  
<https://www.mendeley.com/search/?page=1&query=Tapiaserrano%2C R. et al. Testicular function in active ankylosing-spondylitistherapeutic response to human chorionic-gonadotropin. J. Rheuma. 18%2C 841–848 %281991%29.&sortBy=relevance>
  38. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy - PubMed. *The Journal of Rheumatology.* 1990. p. 497–502.
  39. Gooren LJG, Giltay EJ, Van Schaardenburg D, Dijkmans BAC. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(4).
  40. Aydin T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: Its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4).
  41. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. 2017;27(2):198–209.
  42. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8).
  43. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology.* 2015.
  44. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007 Nov 1;39(11):1329–37.
  45. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol.* 2016;183(1).
  46. Lubberts E. ERRATUM The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Publ Gr.*

- 2015;11:415–29.
47. Van Den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Oct;43(2):158–70.
  48. Gravallesse EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Nov 1;14(11):631–40.
  49. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug;9(8):556–67.
  50. Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, Lemos HP, Verri WA, Cunha FQ, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain.* 2010 Feb;148(2):247–56.
  51. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012 Jul;75(7):303–8.
  52. Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 Cells in Human Autoimmune Arthritis. *ARTHRITIS Rheum.* 2010;62(10):2876–85.
  53. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini review: New treatments in psoriatic arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology.* 2019.
  54. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. Vol. 56, *Arthritis and Rheumatism.* 2007.
  55. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894).
  56. van Tok MN, Na S, Lao CR, Alvi M, Pots D, van de Sande MGH, et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. *Front Immunol.* 2018;9(JUL).
  57. Ulku Ucar MTD. Clinical Aspects of Ankylosing Spondylitis. *Turkiye Klin J Immunol Rheumatol-Special Top.* 2011;50–4.
  58. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical History as a Screening Test for

- Ankylosing Spondylitis. *JAMA J Am Med Assoc.* 1977;237(24).
59. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2).
  60. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6).
  61. Rudwaleit M, Van De Heijde D, Landewe R. Correction: The development of assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection (*Annals of the Rheumatic Diseases* (2009) 68 (777-783) DOI: 10.1136/ard.2009.108233). Vol. 78, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019.
  62. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998 Oct;316(4):234–8.
  63. Sari I, Haroon N. Cardiovascular Involvement in Ankylosing Spondylitis. In: *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* 2017.
  64. Van Tubergen A, Ramiro S, Van Der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: A longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4).
  65. Gensler L HMSASJWMWM. Clinical features of ankylosing spondilitis. *Rheumatol Philadelphia Mosby, Elsevier.* 2011;2:1129–34.
  66. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil.* 2012;9(1).
  67. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(5).
  68. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11).
  69. Lukasiewicz AM, Bohl DD, Varthi AG, Basques BA, Webb ML, Samuel AM, et al.

- Spinal Fracture in Patients With Ankylosing Spondylitis: Cohort Definition, Distribution of Injuries, and Hospital Outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(3).
70. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. Vol. 22, *European Journal of Internal Medicine*. 2011.
  71. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Vol. 20, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2006.
  72. Sharif K, Watad A, Tiosano S, Yavne Y, Blokh Kerpel A, Comaneshter D, et al. The link between COPD and ankylosing spondylitis: A population based study. *Eur J Intern Med*. 2018;53.
  73. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(2).
  74. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL (FiRST). *Eur J Pain*. 2009 Sep;13(S1).
  75. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):535–43.
  76. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. Vol. 333, *British Medical Journal*. 2006.
  77. Khan, MA.; Hochberg, MC.; Silman, AJ.; Smolen S et al. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Ankyl Spondylitis Excerpta Medica Publ*. 2003;3:1161–81.
  78. Romanus R, Ydén S. Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans). *Acta Orthop*. 1952;22(1–4).
  79. Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 SUPPL. 28).
  80. Baraliakos X, Hermann KGA, Landewé R, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: A comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8).
  81. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled

- magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5).
82. Ostergaard M, Lambert RGW. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 Aug;4(4):301–11.
  83. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jul;30(4):334–9.
  84. De Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2).
  85. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatol (United Kingdom).* 2019;58(11).
  86. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. Vol. 57, *Rheumatology (Oxford, England).* 2018.
  87. Amor B, Silva Santos R, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994;21(10).
  88. Vastesaeger N, Van Der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6).
  89. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 SUPPL. 28).
  90. Van Der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. Assessment in ankylosing spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2).
  91. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876–86.
  92. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281–5.
  93. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis - PubMed.
  94. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and

- clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis - PubMed.
95. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments - PubMed.
  96. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index - PubMed.
  97. Van Der Heijde D, Deodhar A, Inman RD, Braun J, Hsu B, MacK M. Comparison of three methods for calculating the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1919–22.
  98. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(SUPPL. 2).
  99. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet (London, England)*. 1998 Oct 3;352(9134):1137–40.
  100. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(3):197–202.
  101. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van Der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb 1;62(2):127–32.
  102. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis - PubMed.
  103. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun;63(6):665–70.
  104. Creemers MCW, Franssen MJAM, Van't Hof MA, Gribnau FWJ, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127–9.
  105. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - PubMed.
  106. Van Der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van Den Bosch F, Listing J, et al.

- ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811–8.
107. MacHado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1).
  108. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis - PubMed. 44. 2001. p. 1876–86.
  109. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF $\alpha$  treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1438–44.
  110. 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).
  111. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6).
  112. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Recomm Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904.
  113. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
  114. Reimold AM, Chandran V. Nonpharmacologic therapies in spondyloarthritis. Vol. 28, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2014.
  115. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5).
  116. Sari İ, Öztürk MA, Akkoç N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turkish J Med Sci*. 2015;45(2):416–30.
  117. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002.

118. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6).
119. Akkoc N, Can G, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Therapies of Early, Advanced, and Late Onset Forms of Axial Spondyloarthritis, and the Need for Treat to Target Strategies. Vol. 19, *Current Rheumatology Reports.* 2017.
120. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, 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).
121. Kroon FPB, Van Der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: A cochrane review. *J Rheumatol.* 2016;43(3).
122. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. Vol. 9, *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2018.
123. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Vol. 390, *The Lancet.* 2017.
124. Crew MD, Effros RB, Walford RL, Zeller E, Cheroutre H, Brahn E. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF-alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interf cytokine Res Off J Int Soc Interf Cytokine Res.* 1998 Apr;18(4):219–25.
125. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. Vol. 6, *Rheumatology and Therapy.* 2019.
126. So A, Inman RD. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. Vol. 32, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2018.
127. Shim MR. Efficacy of TNF inhibitors in advanced ankylosing spondylitis with total spinal fusion: Case report and review of literature. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2019;11.
128. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-

- analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6).
129. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9).
  130. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: A relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3).
  131. Connor V. Anti-TNF therapies: A comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int.* 2011;31(3).
  132. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. Vol. 19, *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2019.
  133. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26).
  134. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Delicha E-M, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open.* 2017;3(2).
  135. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1).
  136. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3).
  137. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10).
  138. Bruin G, Hockey HUP, La Stella P, Sigurgeirsson B, Fu R, Patekar M, et al. Comparison of pharmacokinetics, safety and tolerability of secukinumab administered subcutaneously using different delivery systems in healthy volunteers and in psoriasis

- patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Feb 1;86(2):338–51.
139. (FDA) USF and DA. Plaque Psoriasis Ankylosing Spondylitis For psoriatic arthritis patients with coexistent moderate to severe plaque psoriasis , use the dosing and administration For other psoriatic arthritis patients , administer COSENTYX with or without a loading dosage. 2020;
  140. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res*. 2017;69(7).
  141. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov 1;41(4):545–68.
  142. Psoriatic Arthritis - PubMed. 376. 2017. p. 2095–6.
  143. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4).
  144. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66(2):231–41.
  145. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5).
  146. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8).
  147. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019 Jan 1;71(1):5–32.
  148. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233–9.

149. Sudol-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *J Ultrason*. 2016;16(64).
150. Gladman DD. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 May;38(2):373–86.
151. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6).
152. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun;377(9783):2127–37.
153. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;53(3):445–51.
154. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: Results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096–106.
155. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec;18(1):71.
156. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39–47.
157. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1324–31.
158. Gensler LS, Reveille JD LM et al. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tumor necrosis factor inhibitor use results in less radiographic progression in ankylosing spondylitis – a longitudinal analysis. *ACR/AHRP Annu Meet*. 2016;
159. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active

- ankylosing spondylitis: An observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2).
160. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020 Sep;79(9):1203–9.
  161. Min HK, Kim H-R, Lee S-H, Hong YS, Kim M-Y, Park S-H, et al. Retention rate and effectiveness of secukinumab vs TNF inhibitor in ankylosing spondylitis patients with prior TNF inhibitor exposure. *Rheumatology.* 2021 Dec;60(12):5743–52.
  162. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, Ciurea A, Zavada J, Loft AG, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD open.* 2020;6(3).
  163. Glintborg B, Lindström U, Giuseppe D Di, Provan SA, Gudbjornsson B, Hetland ML, et al. <scp>One-Year</scp> Treatment Outcomes of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: Results From Five Nordic Biologic Registries Including More Than 10,000 Treatment Courses. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Mar;
  164. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Talloczy Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2018 Dec;5(2):447–62.
  165. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N. Profiling Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1393–9.
  166. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J, et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1).
  167. Gentileschi S, Rigante D, Sota J, Lopalco G, Giannotta MG, Emmi G, et al. Long-Term Effectiveness of Secukinumab in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020.
  168. Williams T, Wadeley A, Bond D, Cavill C, Freeth M, Sengupta R. Real-world experience of secukinumab treatment for ankylosing spondylitis at the Royal National

- Hospital for Rheumatic Diseases, Bath. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5).
169. Aparicio M, Guillén-Astete CA, López-Medina C, Sastre C, Rodríguez Martínez FJ. Evidence for the Use of Secukinumab in Patients with Radiographic and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis in the Last 5 Years. *Rheumatol Ther*. 2022 Feb;9(1):73–94.
  170. Maksymowych WP, Strand V, Nash P, Yazici Y, Thom H, Hunger M, et al. Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Rheumatol*. 2018 Nov;5(4):216–23.
  171. Purmonen T, Törmälehto S, Wahlman H, Puolakka K. Budget impact analysis of secukinumab versus adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Med Econ*. 2019 Feb;22(2):151–7.
  172. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6).
  173. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Feb;2(2):119–27.
  174. Tahir H, Moorthy A, Chan A. Impact of secukinumab on patient-reported outcomes in the treatment of ankylosing spondylitis: Current perspectives. Vol. 12, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2020.
  175. Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, Menter MA, Poddubnyy D, Bao W, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2021 Nov;185(5):935–44.
  176. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2>

177. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3–17.
178. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(suppl\_2):ii14–7.
179. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):347–55.
180. Orbai AM, McInnes IB, Coates LC, Husni ME, Gladman DD, Gossec L, et al. Effect of secukinumab on the different GRAPPA-OMERACT core domains in psoriatic arthritis: A pooled analysis of 2049 patients. *J Rheumatol*. 2020;47(6).
181. Fobelo Lozano MJ, Serrano Giménez R, Castro Fernández M. Emergence of Inflammatory Bowel Disease During Treatment With Secukinumab. *J Crohn's Colitis*. 2018 May;
182. Sunkureddi P, Latremouille-Viau D, Meiselbach MK, Xie J, Hur P, Joshi R. Characteristics of Patients with Psoriatic Arthritis Receiving Secukinumab and Reasons for Initiation: A US Retrospective Medical Chart Review. *Rheumatol Ther*. 2019 Mar;6(1):89–100.
183. Klavdianou K, Lazarini A, Grivas A, Tseronis D, Tsalapaki C, Rapsomaniki P, et al. Real Life Efficacy and Safety of Secukinumab in Biologic-Experienced Patients With Psoriatic Arthritis. *Front Med*. 2020 Jun;7.
184. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb;357(9255):539–45.
185. Chai EZP, Siveen KS, Shanmugam MK, Arfuso F, Sethi G. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J*. 2015 May;468(1):1–15.
186. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001 Jun;137(6):778–83.
187. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194–201.

188. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard M-A, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013 Aug;27:36–46.
189. Karmacharya P, Shahukhal R, Ogdie A. Risk of Malignancy in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020 Aug;46(3):463–511.
190. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24.
191. Patel R V., Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jun;60(6):1001–17.
192. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan;28(1):88–92.
193. Inose R, Hashimoto N, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Association between malignancy and methotrexate and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020 Mar;58(03):131–8.
194. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27–40.
195. Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):819–36.
196. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2016 Nov;55(11):2033–9.
197. Hellgren K, Dreyer L, Arkema E V, Glinborg B, Jacobsson LTH, Kristensen L-E, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):105–11.
198. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: Short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Aug;67(2):245–56.

199. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):742–51.
200. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 ra. *Lancet*. 2018 Dec;392(10163):2441–51.
201. Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke WH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Feb;10(1):133–50.
202. Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C, Israel RJ, Jacobson A. Malignancy Rates in Brodalumab Clinical Studies for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):421–30.
203. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):433–43.