

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

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA AKUT FAZ
REAKTAN DEĞİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. FERHAN DEMİRER AYDEMİR

İZMİR 2018

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

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA AKUT FAZ
REAKTAN DEĞİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FERHAN DEMİRER AYDEMİR

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Gerçek CAN

İZMİR 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde bilgi, deneyim ve hoŐgörösünü esirgemeyen, sonsuz sabrı ve güleryüzüyle desteğini hissettiren tez danışmanım, değerli hocam Yard. Doç. Dr. Gerçek CAN'a,

İç hastalıkları eğitimim boyunca ilgi, bilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, bizlere her zaman Őefkat ve hoŐgörüyle yaklaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. FatoŐ ÖNEN 'e,

İlgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma, eğitimime katkısı olan tüm uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni yetiŐtirip bugüne ulaşmamı sağlayan canım annem ve babama,

Özellikle her zaman yanımda olan eŐim Ömer AYDEMİR'e ve birtanem, kızım Beril AYDEMİR'e,

Sonsuz teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Ferhan DEMİRER AYDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. SPONDİLOARTRİTLER	7
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	7
2.2.1. Tarihçe	8
2.2.2. Sınıflama	8
2.2.3. Epidemiyoloji.....	12
2.2.4. Etyopatogenez.....	13
2.2.5. İnflamasyon ve Histopatoloji	14
2.2.6. Klinik.....	15
2.2.6.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları	16
2.2.6.2. Eklem Dışı Bulgular	18
2.2.7. Ankilozan Spondilite Değerlendirme Ölçekleri	20
2.2.8. Laboratuvar	25
2.2.9. Tedavi.....	28
2.2.9.1. Ankilozan Spondilite Nonfarmakolojik Tedavi	29
2.2.9.2. Ankilozan Spondilite Farmakolojik Tedavi	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR	



KISALTMALAR

AFR : Akut Faz Reaktanı

Anti-TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa bloker

AS : Ankilozan spondilit

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society

ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI : Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

CRP : C-reaktif protein

DFI : Dougados Fonksiyonel indeksi

DMARD : Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar

ESSG : European Spondyloarthritis Study Group;

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR : European League Against Rheumatism

HLA-B27 : Human lökosit antijen B27

İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
MHC	: Major Histokompatibilite Komponent
mNY	: Modifiye New York Kriterleri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
nr-axSpA	: Non Radyografik Aksiyal Spondiloartrit
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PsA	: Psöriatrik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SAA	: Serum Amyloid A
SNP	: Single nucleotide polymorphism
SpA	: Spondiloartropati
SPSS	: Statistical Package of Social Science
SSZ	: Sülfasalazin
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
USpA	: Sınıflanamayan spondiloartrit
VAS	: Görsel analog skala (Visual Analog Skoru)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

Şekil 2: Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Şekil 3: Görsel Analog Ölçek (VAS)

Şekil 4: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri

Şekil 5: AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 6: Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastaların dağılımı

Şekil 7: Anti-TNF kullanan hastaların kullandığı ilaç dağılımı

Şekil 8: İlk vizitte ölçülen CRP ve ESH yükseklikleri

Şekil 9: İlk vizitte yüksek ESH ve yüksek CRP olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 10: CRP pozitiflik oranının hasta temelli dağılımı

Şekil 11: Herhangi bir zamanda sadece ESH/CRP veya her ikisi birlikte yükselen hastaların ven diyagramı

Şekil 12: ESH ve CRP ile cinsiyet arasındaki ilişki

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatiler

Tablo 2: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

Tablo 3: İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS kriterleri

Tablo 4: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi(BASMI)

Tablo 5: ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Tablo 7: İlk vizitte VAS skorlarının ortalaması, minimum ve maksimum değerleri

Tablo 8: İlk vizitte BASDAİ ve ASDAS hastalık aktivite skorlarının hasta sayısı temelli dağılımı

Tablo 9: Hastaların 3.ay, 6.ay ve son vizitlerindeki hastalık değerlendirme ölçeklerinin ortalama değerleri

Tablo 10: Anti-TNF kullanan hastaların ilk, 3.ay ve 6.ay vizitlerindeki hastalık değerlendirme ölçeklerinin ortalama değerleri

Tablo 11: İlk vizitteki semptom ve bulgular

Tablo 12: İlk vizitteki ESH ve CRP ortalamaları

Tablo 13: ESH ve CRP ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo 14: İlk vizitte ESH ile BASDAİ aktif/inaktif hastalık arasındaki ilişki

Tablo 15: İlk vizitte ESH ile ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Tablo 16: İlk vizitte ESH ile ASDAS inaktif hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Tablo 17: İlk vizitteki CRP ile ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Tablo 18: İlk vizitteki CRP ile ASDAS inaktif hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

Tablo 19: İlk vizitte CRP ile BASDAİ aktif/inaktif hastalık arasındaki ilişki

Tablo 20: İlk vizitte ESH /CRP ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki

Tablo 21: Veritabanlarına göre AS hastalarında demografik özellikler ve hastalık aktivite skorlarının değişimi



ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA AKUT FAZ REAKTAN DEĞİŞİMİ

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) hastalarında akut faz reaktanlarının (AFR) tanı anında ve takip sırasında yüksek olma oranını ve AFR 'si takip boyunca hiç yükselmeyen AS hasta grubunun özelliklerini tespit etmek ve bu AFR yüksekliğinin hastaların klinik, genetik özellikleri, hastalık aktiviteleri ve kullandıkları ilaçlar ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 1984 modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen 948 hastanın tümü dahil edildi. Hastaların tüm vizitlerinde ölçülen Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri TÜRKİYO kayıt kütüğü ve hastane veritabanı üzerinden retrospektif tarama ile incelendi. ESH ve CRP yüksek olan vizit yüzdesi belirlenerek klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkileri incelendi.

Bulgular: İlk vizitte 626 (%68.5) hastada CRP, 578 (%64.6) hastada ESH yüksekliği saptanırken, izlem boyunca hastaların %84.6'sında CRP, %69.5'nde ESH yüksekliği, %10'unda ise AFR'lerin hiç yükselmediği saptandı. ESH ile CRP arasında iyi düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.666$, $p=0.000$). İlk vizite göre CRP ile BASDAI ($r=0.81$, $p=0.023$) ve ASDAS ($r=0.468$, $p=0.000$) arasında, ESH ile BASDAI ($r=0.111$, $p=0,02$) ve ASDAS ($r=0.334$, $p=0.000$) arasındaki ilişkiden daha iyi düzeyde korelasyon saptandı. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ASDAS hem ESH ($p=0.00$) hem de CRP (*çok yüksek hastalık aktivitesi*- $p=0.000$, *inaktif hastalık*- $p=0.001$) ile BASDAI'ye göre özellikle inaktif ve çok yüksek hastalık şiddeti açısından daha iyi bir performans gösterdi.

Sonuç: AS hastalarında akut faz reaktanları yüksekliği nadir görülen bir durum değildir. İzlem süresince özellikle CRP %80'den fazla hastada pozitiflik göstermektedir.

AS için ESH ve CRP, hastalık aktivite ölçeklerinin yanısıra, günlük pratikte halen en anlamlı laboratuvar belirteci olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan Spondilit, Akut Faz Reaktanı, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, C-Reaktif Protein, Hastalık Aktivite İndeksi



ABSTRACT

ACUTE PHASE REACTANT CHANGE IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

Objective: To determine the high levels of acute phase reactants (APR) of ankylosing spondylitis (AS) patients at diagnosis and follow-up, to determine the characteristics of AS patients whose APS never increase during follow up, and to investigate the relationship between patients' high levels of APS and patients' clinical and genetic characteristics, activity levels and drugs used.

Methods: 948 patients who were diagnosed with AS according to the modified 1984 New York criteria and followed-up at the Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Rheumatology Clinic were included in this study. The patients' erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels across all visits were retrospectively reviewed through the registry and the hospital's database.

Results: At first visit, high levels of CRP and ESR were observed in 626 (68.5%) and 578 (64.6%) patients respectively. During follow-up 84.6% of patients had high CRP and 69.5% patients had high ESR, however in 10% of patients APRs did not increase at all. There was good correlation between ESR and CRP ($r=0.666$, $p=0.000$). A better correlation was observed at first visit between CRP and BASDAI ($r=0.81$, $p=0.23$) or ASDAS ($r=0.468$, $p=0.000$) compared to ESR and BASDAI ($r=0.111$, $p=0.02$) or ASDAS ($r=0.334$, $p=0.000$). Compared to BASDAI, ASDAS with either ESR ($p=0.00$) or CRP (*very high disease activity*- $p=0.000$, *inactive disease*- $p=0.001$) had better performance in evaluating the activity of the patient in inactive and very high levels of severe disease.

Conclusion: High levels of acute phase reactants is not rare in AS patients. During follow-up CRP specifically will be positive in over 80% of patients. For AS, ESR and CRP should be considered the most significant laboratory diagnostics in

clinical practice, as well as measuring patient activity levels.

Keywords: Ankylosing spondylitis, acute phase reactant, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, disease activity index.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA) terimi günümüzde ortak klinik, radyolojik, genetik özellikler taşıyan, sakroileit, üveit, entezit, daktilit, artrit gibi birbirleriyle bağlantılı klinik tablolar ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıklar grubu için kullanılmaktadır. Ankilozan spondilit (AS) bu grubun prototip hastalığıdır. Diğer alt gruplarını psöriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit, sınıflanamayan spondiloartrit oluşturmaktadır.

AS, ön planda sakroiliak ve aksiyal eklemleri etkileyerek kronik inflamatuvar bel ağrısı ile seyreden, periferik eklem tutulumu, entezopati, ekstraartiküler tutulum bulguları (üveit gibi) yapabilen, genetik olarak HLA B27 ile yakın ilişkisi gösterilmiş inflamatuvar bir hastalıktır. Aksiyal eklemi etkilemesinden dolayı ciddi hareket kısıtlılığına ve işgücü kaybına sebep olabilir (1). Hastalık alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyredebilir. Hastalık sürecinde inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarında (AFR) yükselme gözlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) takipte en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır.

Klinik pratikte hekimler tarafından AS hastalığının aktivite takibinde, alevlenmenin olup olmadığına karar vermede ve tedavi yanıtında birtakım hasta ölçekleri [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Fonksiyonel İndeksi (BASFI), vb] yanısıra ESH ve CRP'den de yararlanılmaktadır (2).

AFR'larının AS tedavi yanıtını izlemde de kullanılabilecek kantitatif bir takip parametresi olabileceği düşünülmektedir. Anti-tümör nekroz faktör alfa (anti TNF-alfa) gibi AS tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtın izleminde de AFR yüksekliği yol gösterici olmaktadır (3). Tedavide en sık kullanılan ajanlar olmasına rağmen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) çok fazla veri mevcut değildir. Dougados ve arkadaşlarının AS hastalarında 6 haftalık NSAİİ kullanımı sonrası yaptıkları izlemde plaseboya kıyasla CRP izleminde belirgin düşme gözlenmemiştir(4).

AS hastalarının bir bölümünde tanı ve takip sırasında alevlenme dönemlerinde bile, AFR'lerde yükselme olmamaktadır ve bu durum AFR'lerin hastalık aktivitesi hakkında bilgi verici özellik göstermeyebileceğini düşündürmektedir (5). Yakınlarda yayınlanmış olan bir çalışmada hastalık aktivitesi yüksek olan bazı AS hastalarında CRP düzeyinin artmamasının CRP gen poliformizmiyle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir(6).

Literatür incelendiğinde CRP yüksekliği olan hasta oranları %39-%75 aralığında bildirilmiştir (4), (6), (3), (7). Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı TÜRKİO veritabanına kayıtlı olan 948 AS hastasında AFR'lerin tanı anında ve takip sırasında yüksek olma oranını tespit etmek ve bu AFR yüksekliğinin hastaların klinik, genetik özellikleri ve hastalık aktiviteleri ile ve kullandıkları ilaçlarla ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca AFR'si takip boyunca hiç yükselmeyen AS hasta grubunun özelliklerini incelemeyi hedeflemekteyiz. Literatürde doğrudan bu amaçla dizayn edilmiş bir çalışma mevcut değildir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartritler:

Spondiloartrit terimi günümüzde ortak klinik, radyolojik, genetik özellikler taşıyan, sakroileit, üveit, entezit, daktilit, artrit gibi birbirleriyle bağlantılı klinik tablolar ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıklar grubu için kullanılmaktadır. Ankilozan spondilit bu grubun prototip hastalığıdır. Diğer alt gruplarını psöriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit, sınıflanamayan spondiloartrit oluşturmaktadır (1) (Tablo 1).

Tablo 1: Seronegatif spondiloartropatiler

Ankilozan spondilit
Psöriatik artrit
Reaktif artrit veya Reiter sendromu
İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit
Sınıflanamayan spondiloartrit

SpA'lar HLA B-27 ile ilişkili olup, ortak klinik özellikleri sakroiliyak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, iskelet sisteminde entezit olarak bilinen tendon, ligaman ve eklem kapsülü gibi yapıların kemiğe yapışma bölgelerinde inflamasyon ve eklem dışı tutulum olan üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriazistir (8, 9).

2.2. Ankilozan Spondilit:

Ankilozan Spondilit spondiloartropatiler grubunda yer alan, sakroiliyak eklem ve omurgayı tutarak ankiloza yol açan kronik, sistemik yangısal bir hastalıktır.

“Ankylosing spondylitis” terimi füzyon ve yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca anklyos “eğilmiş” ve spondylos “vertebral disk” sözcüklerinden türemiştir (10). Aksiyel tutulumla giden spondiloartritlerin (Aksiyel SpA; axSpA) en sık görülen şeklidir ve etyolojisi bilinmeyen prototipik hastalığı olarak kabul edilir (11).

Semptomlar genellikle geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi nadirdir. Sıklıkla erkek cinsiyette görülür. AS'nin en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterde olan bel ağrısıdır (12). Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroiliit görülür (13). Radyografik olarak sakroiliitin saptanması bazı hastalarda gecikebilmekte ve böylelikle hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına ve ilerlemesine rağmen tanı konması gecikebilmektedir. Hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi gerekliliği bu gecikmenin nedenleri olarak sayılabilir (14, 15). Hastalığın gidişi kişiler arasında farklılık gösterebilir, remisyon ve alevlenmeler görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle sürekli olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar (16, 17).

2.2.1. Tarihçe:

AS'nin ilk klinik tanımlaması İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Conner (1666-1698) tarafından ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmesiyle yapılmıştır. 1850 yılında Benjamin Brodie ise 31 yaşında omurga ankilozu gelişmiş ve arasıra şiddetli göz inflamasyonu geçiren bir erkek hastanın klinik özelliklerini tanımlamıştır (18). 1930'da sakroiliak radyografinin tanınması sonucunda Forestier, Drebs, Scott sakroiliiti; Robert ise sindesmofitleri tanımlamıştır (19).

2.2.2. Sınıflama:

AS sınıflaması için ilk tanımlanan kriterler 1961 yılında Roma konferansında geliştirilmiş olup sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısının mümkün olduğu belirtilmiştir (20). Ancak kesin AS

olduğu bilinen hastalarda kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunarak 1966 yılında New York kriterleri oluşturulmuştur (21). Bu sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroileit geliştiği ve bunun AS'nin ayırıcı özelliği olabileceğinden yola çıkılarak radyolojik sakroileit varlığı kriteri eklenmiştir. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar bileşkede veya lomber omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonunun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısı özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (22). Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri (mNY) (Tablo 2) günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur.

Tablo 2: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri:

Klinik Kriterler:

1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonununun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması

Radyolojik Kriterler:

1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri

Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

1990 yılından sonra Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group; ESSG) kriterleri geliştirilmiştir (Şekil 1). ESSG kriterlerinin önemi; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani Sınıflanamayan spondiloartrit (uSpA) hastalarının ilk defa tanımlanmış olmasıdır. AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (23).

Şekil 1:ESSG Kriterleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu) (8)



Hastalığın erken tanınmasının deformiteler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kılması açısından hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit ASAS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (Şekil 2).

Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) tarafınca geliştirilen bu kriter setleri inflamatuvar bel ağrısı sınıflama kriterleri ve sakroiliak eklem ile omurganın manyetik rezonans görüntülemesi metotlarını içermektedir. ASAS aksiyal SpA yeni sınıflama kriterleri öncelikli olarak aksiyal iskelet tutulumuyla birlikte periferik tutulumu olan veya olmayan hastalara odaklanmış kriterlerdir. Şüphesiz bu kriterlerin yaygın şekilde kullanılmasıyla preradyografik dönemde sakroiliiti tanımlama ve ileride klasik AS geliştirebilecek birçok hastanın erkenden fark edilmesini sağlamak amaçlanmıştır (24). ASAS axSpA kriterlerinin getirdiği en önemli noktalardan bir tanesi de nonradyografik aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) kavramının geliştirmiş olmasıdır. SpA semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroiliit gelişmediği için mNY kriterlerini karşılamayan hastalar bu tanımlama altında toplanmışlardır (25). Radyografik sakroiliit gelişmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği için ve özellikle MRI ile inflamatuvar lezyonların radyografik sakroiliit gelişmeden önce gösterilebilmesinden sonra bu grup hastalar preradyografik evre, uSpA gibi çeşitli isimler altında tanımlanmışlardır (26).

Şekil 2: Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri (25)



2.2.3. Epidemiyoloji:

AS genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekadında ortaya çıkmaktadır. 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi nadirdir. Çocukluk çağında tanı alan AS vakalarında erişkin dönemde tanı alan AS hastalarına göre kalça tutulumu ve periferik artiküler tutulum daha yüksek oranda görülmektedir.

Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha yüksek oranda görülmektedir; AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmaktadır. Bu oran araştırmaların gerçekleştirildiği coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık erkeklerde aynı zamanda daha ciddi bir klinik seyir izlemektedir (1).

SpA'ların toplumdaki prevalansı %1,9 oranında tespit edilmiştir (27). AS prevalansı ise beyaz ırkta %0,2-2 civarındadır. AS prevalansı beyaz Amerikalılarda % 0,2, Kuzey Avrupa'da %1,4 olarak raporlanmıştır. Türkiye'deki AS sıklığı ile ilgili

ilk araştırma Yenil ve arkadaşları tarafından, 1977'de askerlik görevini yapmakta olan 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans %0,14 olarak sonuçlanmıştır (28). İzmir ili Balçova ve Narlıdere ilçelerinde 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik çalışmada SpA prevalansı araştırılmış, erkeklerde bu oran %0.54, kadınlarda %0.44 ve ortalama olarak toplamda %0.49 olarak rapor edilmiştir (29).

AS sıklığı genellikle toplumdaki HLA-B27 doku uygunluk antijeni ile koreledir. Hastalık bu antijenin prevalansı ile uyumlu olarak dağılım göstermektedir. Normal kişilerde HLA-B27 görülme oranı %7 iken, AS'li hastalarda hastalık şiddetinden bağımsız olarak % 90'a varan oranlardadır. HLA-B27 pozitif kişilerde AS prevalansı %1-6, AS'li hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında AS prevalansı %10-30, HLA- B27 negatif akrabalarında %0'dır. İkizlerde AS sıklığı % 65'e kadar çıkabilmektedir (30). HLA-B27 sıklığı değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Amerika, Avrupa ve Çin'deki AS hastalarında HLA-B27, yaklaşık %95 oranında bulunur. Sağlıklı bireylerde ise HLA-B27 prevalansı Amerika'da %3-8 arasında, Avrupa'da %9 ve Çin'de %8 olarak bulunmuştur (31) .

2.2.4. Etyopatogenez:

AS hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İnflamatuar sürecin olması, akut faz reaktanlarının artmış olarak bulunması ve HLA-B27 ile AS arasındaki bağlantı hastalık oluşumunda immün sistemin rol oynadığını düşündürmektedir (32).

Genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşmesi sonucu oluşan inflamasyonun sinovyal membran, kemik, entezis bölgeleri, göz ve gastrointestinal mukoza gibi eklem dışı dokularda hasara neden olduğu düşünülmektedir (33). Spondiloartritler için major genetik faktör, bir sınıf I major histokompatibilite komponent (MHC) molekülü olan HLA-B27'dir (34). Genetik yatkınlık faktörü, HLA-B27'nin patogenezdeki rolünün hastalığa özgü artritogenik bir peptidin immün sisteme sunulması, ağır zincir homodimerlerinin immün sistemin diğer reseptörleri ile etkileşmesi ya da ağır zincirin hatalı katlanması sonucu endoplasmik retikulum stresinin uyarılması yoluyla olduğu düşünülmektedir (33).

Sitokinlerle yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda dolaşan IL-2

reseptörünün, IL-6'nın, TNF'nin arttığı gösterilmiş, IL-1 düzeylerinin ise sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı bildirilmiştir. Yüksek sedimentasyon hızı ile IL-2 seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır (35).

Gastrointestinal ya da genitoüriner sistemde infeksiyon yapan çeşitli mikroorganizmaların varlığı da inflamatuvar yanıtın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (33). ReA ve daha birçok hastalık için iyi bilinen bir etken olan *Chlamydia trachomatis*'in AS'de de rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu hastalarda artmış enfeksiyon sıklığı gösterilmiştir (36, 37).

Oluşan inflamatuvar yanıt özellikle fibrokartilajenöz eklemlerde hasara neden olmaktadır. Ancak doku hasarının encondral kemik oluşumu ve ankiloz ile iyileşmesinin inflamasyondan bağımsız bir süreç olarak patogeneizde yer aldığı düşünülmektedir (33).

2.2.5. İnflamasyon ve Histopatoloji:

Ankilozan spondilit'deki inflamasyon bölgeleri genellikle rutin biyopsi ile ulaşılamayan, sakroiliak eklemler, entezisler, intervertebral diske yakın vertebral cisimler, periferik eklem sinoviyumu, gastrointestinal kanal ve göz alanları olması nedeniyle hastalığa ait histopatoloji bilgileri sınırlıdır. AS'in en erken bulgusu sakroiliit olup makrofajlar, T hücreleri ve osteoklastların artışıyla; sinovit, pannus, miksoid ilik, subkondral granülasyon, ilik ödemi, entezit ve kondroid farklılaşma oluşur. Bu değişimler erozyona uğrayan eklem kenarlarında bulunan fibrokartilajda rejenerasyon ve ossifikasyona neden olur (30).

AS'de eklem kapsülleri, ligamantöz yapılar, özellikle manubriosternal eklemler, simfisis pubis ve intervertebral diskler olmak üzere kartilojinöz yapılar, iliak kanatlar, trokanterler, patella, kalkaneus ve omurlar öncelikli olmak üzere entezis olarak bilinen ligamanların kemiğe yapışma noktaları, apofizer ve sakroiliak eklemlerin sinoviyası etkilenir. Entezis ve bu yapılarda oluşan inflamasyon olan entezitis sonrasında olay ilerleyerek kıkırdak oluşmadan kemikleşme gerçekleşir (38).

Entezis; tendon, bağ, eklem kapsülü ve fasiyanın kemiğe yapışma yeridir. AS'de en sık alt ekstremitelerde özellikle aşil tendonu ve plantar fasiyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde tutulum olmaktadır (39). Entezal fibrokartilaj, SpA grubu

hastalıklarda karakteristik patolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Bu değişiklikler lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyondur. Uzun yıllar AS tanısıyla takip edilen olgularda tanımlanmış lezyonlarda CD8+ ve CD4+ T hücrelerini içeren çok miktarda lenfosit varken, 1 ay-1 yıldır bilinen AS tanılı hastalardaki erken entezitte baskın olarak CD68+ makrofajların varlığı saptanmıştır (38).

Kemik iliğinde bulunan antijen sunucu hücreler ile fibröz kıkırdak antijenleri arasında oluşan etkileşim inflamasyon ve yeni damar oluşumu ile sonuçlanarak; subkondral kemik ve fibröz kıkırdağı etkiler (1).

Annulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi sonucu sindesmofitler oluşur. Kemikten kıkırdak dokuya geçişin olduğu diskle omur cismi arasındaki “end-plate”de kronik inflamatuvar hücrelerin varlığı, granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğı görülür. AS’e özgü bir bulgu olan, hastalığın geç döneminde, omur cisimleri arasında diski geçen yeni kemik köprüleri oluşur. Bu oluşumun yukarıya doğru yayılmasıyla “bambu omurga” görünümü oluşur. Kemik köprüleri omuz, kalça gibi eklemlerde de görülebilir (38).

Hastalığın erken dönemlerinde özellikle omurga ve femur proksimalinde kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanır (30).

2.2.6. Klinik:

Hastalık belirtileri geç adolesan veya erken yetişkinlik döneminde başlamakta olup ortalama başlangıç yaşı 23’tür (30). Temel klinik özellik sakroiliit sonucu meydana gelen inflamatuvar bel ağrısıdır. Kalça veya lumbal bölgeye lokalize sinsi, derin, künt ağrı ve buna eşlik eden birkaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgulardır. Aktivite ile semptomlar düzelirken, istirahatle geri döner. Ağrı, birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateraldir ve geceleri daha fazladır. Uyluk posterioruna yayılabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmofitler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkabilir (25, 40).

AS’nin klinik belirtileri kas iskelet sistemi bulguları ve iskelet dışı sistemlere ait olmak üzere iki grupta incelenebilir.

2.2.6.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları:

Ankilozan spondilitli hastalarının %75'inde ilk şikayet bel ağrısıdır. Ankilozan spondilite bağlı bel ağrısı, 'inflamatuvar bel ağrısı' olarak tanımlanır. Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler (41).

İnflamatuvar bel ağrısı sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır ve karakteristik özellikleri, 40 yaşından önce başlayan, sinsi başlangıç gösteren, belde ve sakroiliyak eklemler üzerinde künt, kronik yani en az 3 aydır devam eden, gecenin özellikle ikinci yarısı ve sabah kötüleşen, 30 dakika üzerinde sabah tutukluğunun eşlik ettiği ağrı olmasıdır. Ağrı istirahatle artar, egzersiz ve aktiviteyle, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımıyla azalır (11).

2006 ve 2009'da ASAS inflamatuvar bel ağrısı kriterleri oluşturularak inflamatuvar ve mekanik bel ağrısının ayırt edilmesi amaçlanmıştır. Tablo 3'te İnflamatuvar bel ağrısı için ASAS kriterleri yer almaktadır (41).

Tablo 3: İnflamatuar bel ağrısı için ASAS kriterleri

İnflamatuar bel ağrısı için “Assesment of Spondyloarthritis International Society” (ASAS) kriterleri
1. Egzersiz ile düzelme
2. Gece ağrısı
3. Sinsi başlangıç
4. 40 yaşında veya daha önce hastalık başlangıcı
5. İstirahatle düzelme olmaması
(Beş kriterden dördünün bulunması önerilmektedir.)

Entezit AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların yapışma bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe tutunduğu yerlerdeki inflamasyonu ile karakterizedir. Sabahları ilk kalkışta ortaya çıkan topuk ağrısı ve ayakların üstüne basamama entezit sonucunda gelişebilen önemli bir yakınmadır. Entezit topuğun arka kısmında, diz, dirsek, el bileği, kalça eklemlerinin çevresinde veya vücudun diğer bölgelerinde de ağrı ve şişliğe yol açabilir. Ağrı ve şişliğin olduğu inflamasyon bölgelerinde daha sonra yeni kemik oluşumları ortaya çıkabilir. Topuk dikenini karakteristik bir örneği olup yine kostokondral bileşkelerdeki ağrılar da entezite bağlı görülebilen yakınmalardır. Entezit ve sinovit AS'de gözlenen aksiyal ve periferik artrit oluşumunda önemli iki bulgudur (42).

Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumu SpA'ların en önemli ortak klinik özelliklerindedir. Çoğu hasta ilk yakınma olarak bel veya kalça ağrısı ile başvurur (43). Sakroiliit semptomları esas olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekatına kadar kendini gösterir. Hastalarda sıklıkla tek taraflı veya iki taraflı gluteal bölgede ağrı bulunur. İlerleyen zaman içinde ağrı devamlı ve iki taraflı olarak özellikle geceleri şiddetlenir. Yıllar içinde kronik inflamasyonla sakroiliak eklemlerde ankiloz gelişir. Sakroiliitin ortaya çıkması için 7-10 yıl geçmesi gerekebilir (44). Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik reaktif artrit (ReA) ve eski psöriatik artrit (PsA) li olguların %67'sinde gözlenmektedir. ReA, PsA, enteropatik artrit ve undiferansiye spondilartropati (uSpA) sakroiliitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimetriktir. AS için, sakroiliak eklem yangısı

patognomoniktir (10, 45).

Periferal eklem tutulumu genellikle alt ekstremitelerde asimetric oligoartrit seklindeyir. Akut eroziv olmayan karakterdedir. Kronik, destrüktif artrit genellikle görülmemektedir (46). Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşir (47). Hastalığın herhangi bir evresinde oluşabilir. Tipik olarak kalça, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremitte eklemlerinin tutulumu görülür. Genellikle diz ekleminde tekrarlayan effüzyon mevcuttur (28). Periferik eklem tutulumu olanların %86'sında kalça eklemi etkilenmiştir (48).

Torasik vertebraların tutulumu, kostovertebral eklemler, kostosternal eklemler ve manubriosternal eklemleri kapsar. Bu bölgeler inflamasyon ile ankiloze olarak göğüs ekspansiyonunu azaltır ve mekanik karakterde restiktif akciğer hastalığına yol açar. AS'nin erken dönemlerinde bile göğüs ekspansiyonunda hafif-orta düzeyde bir azalma saptanabilir (49).

Daktilit (sosis parmak), SpA için karakteristik bir bulgu olmasına rağmen spesifik değildir. Ankilozan spondilite nadir görülmektedir. ReA ve PsA'da daha sık görülür. Sinovit, tenosinovit, entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur. Uzun süreli SpA'larda oluşan kemik mineral kaybı hastaların 1/3'ünde görülür. Osteoporoz AS'nin iyi bilinen bir komplikasyonu olup, omurgaya travma ile özellikle bel ve boyunda artmış kırık riskine sebep olur (50, 51).

2.2.6.2. Eklem Dışı Bulgular:

Göz Tutulumu:

Akut anterior üveit, en sık rastlanan eklem dışı tutulumdur. Hastaların % 25-30'unda görülür. HLA-B27+ hastalarda daha sıktır. Üveit genellikle tek taraflıdır ve hastalar ağrı, kızarıklık, fotofobi, göz yaşında artma şikayetleri ile başvurular. Semptomlar akut başlar. Tedavi ile sekel bırakmadan iyileşir ancak tekrarlayıcı özelliktedir. Hastaların 1/3'ü birden fazla atak geçirirler (52). Nadir olarak üveit hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Tedavide ilk tercih topikal steroidler ve sikloplejik/midriyatiklerdir. Şiddetli olgularda ise perioküler ve sistemik steroidler

tercih edilmektedir. HLA-B27 pozitif olan bireylerde sülfasalazinin etkinliği kanıtlanmıştır. HLA-B27 pozitif üveit erken tanı ve tedavi ile iyi prognoz gösterir ve 4-8 haftada sekelsiz iyileşir. Ancak geciken durumda posterior sineşiler ve glokom gelişebilir (53). En önemli komplikasyonu sineşidir (52).

Kardiyak Tutulum:

Kardiyak tutulum klinik olarak sessizdir ve kardiyak komplikasyonlar genellikle uzun yıllar sonra oluşmaktadır. En sık bulguları; kapak disfonksiyonları, assendan aortit, ileti defektleri, kardiyomegali ve perikardittir. Kapak disfonksiyonu ve iletim bozukluğu görölme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artış göstermektedir. AS hastalarının %2- 10'unda aort regurjitasyonu vardır. AS'li hastalarda en sık ileti defekti atrioventriküler bloktur. Daha nadir olarak assendan aort anevrizması, amiloidoz, perikardit ve perikardiyal effüzyon görülebilir. HLA-B27 pozitifliği kardiyak tutulumu olan hastaların çoğunda görölmektedir (54).

Pulmoner Tutulum:

İlerlemiş hastalıkta kostavertebral ve kostasternal füzyon oluşmaktadır. Kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu sonucu restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır (47). AS'de plevrapulmoner tutulum %1'in altındadır. Üst lob fibrozisi, plevral kalınlaşma ve miçetoma oluşumu tipik bulgularıdır. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinin pulmoner anormallikleri göstermede radyografiye göre daha üstün olduğunun saptanmış olması nedeniyle AS'de pulmoner tutulumun aslında daha fazla olduğu düşünölmektedir (55). Bu hastalarda yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi ile trakeobronkomegali, mediastinal lenfadenopati, bronşial duvar kalınlaşması ve bronşiolitis obliterans görüntölenebilir (56).

Gastrointestinal Tutulum:

AS'li hastalarda barsaklarda inflamatuvar lezyonlar sık görölmektedir. Klinik olarak inflamatuvar barsak hastalığı olmayan ve gastrointestinal şikayetleri olmayan AS'li hastalarda kolonoskopik mukozal biyopsi yapıldığında hastaların %20-

70'inde subklinik inflamatuvar lezyonlar gösterilmiştir (47). Histolojik olarak inflamasyon saptanan bu olgulardan çok az bir kısmı klinik bulgu veren inflamatuvar barsak hastalığı oluşturur. AS'li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı görülürken, inflamatuvar barsak hastalığı olanların ise %4-10'unda AS bulguları saptanmaktadır (57, 58).

Böbrek Tutulumu:

AS'li hastalarda renal tutulum tipleri sekonder AA tipi amiloidoz, NSAİİ kullanımına bağlı nefropati, IgA nefropatisi, glomerulonefrit ve nefrolitiazistir (47). Hastaların %35'inde mikroskobik hematüri ve proteinüri saptanmıştır (59). Sekonder amiloidoz nadir görülen bir komplikasyondur (60).

Psöriazis:

Psöriazis; AS'li hastalarda %10 sıklıkla görülebilir (57). Psöriazis AS birlikteliğinde periferik eklem tutulumu daha sık izlenir ve psöriazisin eşlik etmediği vakalara kıyasla hastalık daha şiddetli seyreder (61).

Nörolojik tutulum:

AS'de erken dönemde nörolojik bulgu yoktur. Prosesus spinozusların fraktür ve dislokasyonu, atlantoaksiyal subluksasyon ve kauda ekuina sendromu gibi nedenlerle nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (62).

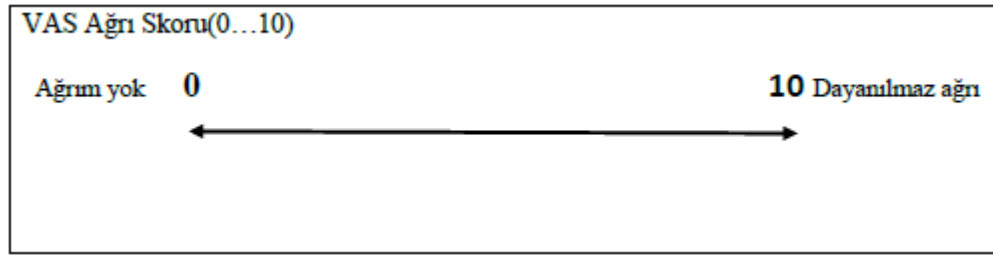
2.2.7. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme Ölçekleri

Ankilozan spondilit, uzun dönemde önemli sakatlık ve fonksiyon kaybına yol açan kronik romatizmal hastalıklardan biridir. Hastalık sürecinin etkilerini saptamak, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları standardize etmek için hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri geliştirilmiştir (63, 64).

Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde en etkili yöntem grsel analog lek (VAS: Visual Analogue Scales) (Şekil 3) iken; spinal mobilitenin değerlendirilmesinde oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, modifiye Schober testi, el-yer mesafesi ve göğüs ekspansiyonunun ölçümü etkili değerlendirme yöntemleri olarak kabul edilmiştir.

VAS hasta ve hekim; 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki u tanımı yazılarak, hastanın bu çizgi üzerinde kendi durumunun uygun olduğu yere iŐaret ederek belirtmesi,hekimin de bu ölçek üzerinde değerlendirmesini yaparak değerini kaydetmesi esasına dayanır (65).

Şekil 3: Grsel Analog lek (VAS)



Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi gözden geçirilerek, ilerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değerime duyarlılık özelliği olan 5' i seimiŐ ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) (Tablo 4) geliştirilmiştir (66). Ankilozan spondilitli hastalar için klinik olarak önemli en az sayıdaki ölçümle aksiyel durumu ve spinal hareketlerdeki önemli değeriklikleri belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Tragus-duvar mesafesi, Schober testi, omurganın lateral fleksiyonu, servikal rotasyonlar, intermalleolar mesafe ve göğüs duvarı ekspansiyonunun ölçümü yapılarak hesaplanır (67).

BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır, tedavi ile oluşan iyileŐmeye duyarlı oluŐu nedeniyle aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (66).

Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak amacıyla geliştirilen Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI), omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alır ve bu amaçla en sık kullanılan ,en geğerli ve güvenilir yöntemdir (68).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) geliştirilmiştir. 6 sorudan oluşur; her bir soru 0'dan 10'a kadar numaralandırılmış ölçekle kıyaslanır. Sorular yorgunluğu, spinal ağrısı, eklem ağrısı ve şişliğini, sabah tutukluğunu ve hassas bölgeleri değerlendirir (69) .

İşlevsel değerlendirme için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) (70) ve Dougados Fonksiyonel indeksi (DFI) (71) geliştirilmiştir.

BASFI fonksiyonel durumu değerlendirmek için geliştirilmiş 8 sorudan ve günlük işlerle baş edebilmeyi değerlendiren 2 sorudan oluşur. Bu 10 sorunun ortalaması skoru verir (69).

Hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFI ve AS yaşam kalitesi anketlerinin en gcl ölçüm yöntemleri olduğu belirlenmiştir (72).

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) inflamatuvar barsak hastalığı olan ankilozan spondilit hastalarında hastalık aktivitesini gösteren, lezyonların şiddeti ve biyolojik aktivite ile ilişkili olmayan bir klinik skorlamadır. CDAI skoru hesaplanarak tıbbi tedavi düzenlenmektedir (73).

Tablo 4: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi(BASMI) (66)

	0	1	2
Servikal rotasyon	>70°	20-70 °	<20 °
Tragus-duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70-100 cm	<70 cm

ASDAS Değerlendirmesi:

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru olup, ASDAS skalası hasta izleminde tedaviye yanıt, aktivite değerlendirme ve fonksiyonel durum tespiti için takip imkanı sağlamaktadır. ASDAS değerlendirme spinal ağrı, periferik eklem ağrısı, sabah tutukluğu, hasta global değerlendirme ve laboratuvar parametrelerini (ESH veya CRP) içermektedir. Tutukluk veya entezis bölgelerindeki lokal hassasiyeti içermez. ASDAS-ESH düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek çıkarken, ASDAS-CRP benzer düzeydedir. ASDAS değerleri; 1.3 altında inaktif hastalık aktivitesi, 1.3-2.1 arasında orta hastalık aktivitesi, 2.1-3.5 arasında yüksek hastalık aktivitesi ve 3.5 üzerinde çok yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilmektedir (Tablo 5) (74).

Tablo 5: ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler (74, 75)

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

ASDAS hesaplamasında kullanılan parametreler

1. Total bel ağrısı (BASDAI soru 2)
2. Sabah sertliğinin süresi (BASDAI soru 6)
3. Hasta global
4. Periferik ağrı/şişlik (BASDAI soru 3)
5. C-reaktif protein (CRP) mg/l olarak [veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)]

Lukas et al. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24 (izin ile)
van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1811-8 (izin ile)



NSAİİ alımının miktarı, AS'de klinik açıdan anlamlı bir tedaviye yanıt ölçütü olarak kullanılmaktadır. Hastaların NSAİİ alımı ile bilgiler, aşağıdakileri içermelidir: (1) NSAİİ türü; (2) doz; (3) hastalığın aktif olduğu süre boyunca NSAİİ alınan gün sayısı. NSAİİ skorlamasının hedefleri, hem NSAİİ kullanımını yansıtmak hem de klinik çalışmalar ve denemelerde bu bilgiyi toplamak ve analiz etmek için bir araç olarak kullanmaktır. NSAİİ skorlama sisteminde, 0 = NSAİİ alımı olmayan, 100 = 150 mg diklofenak, 1000 mg naproksen, 200 mg aceklofenak, 400 mg selekoksib, 600 mg etodolak, 90 mg etorikoksib, 200 mg flurbiprofen, 2400 mg ibuprofen, 150 mg indometasin, 200 mg ketoprofen, 15 mg meloksikam, 400 mg fenilbütazon, 20 mg piroksikam, 20 mg tenoksikam alımına verilen puan olup; sonuçları hastalığın aktif olduğu sürede NSAİİ'in alındığı gün sayısı dikkate alınarak ortalama günlük alım miktarı olarak sunulur (76).

2.2.8. Laboratuvar:

AS için tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvar bulguları sıklıkla spesifik olmayıp tanıyı desteklemede veya hastalık aktivitesinin takip edilmesinde kullanılmaktadır (77). Hastalık sürecinde inflamasyona bağlı olarak akut faz reaktanlarında (AFR) yükselme gözlenebilir. ESH ve CRP takipte en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır (2).

Akut faz reaktanları:

Akut faz reaktanları, enflamasyon, enfeksiyon, doku nekrozu gibi fiziksel, kimyasal veya mikrobiyolojik uyarılar sonucunda karaciğer ve retikuloendotelyal sistemden sentezlenerek serumdaki düzeyleri çeşitli oranlarda artış gösteren proteinlerdir. IL-6, IL-1 ve TNF bu proteinlerin sentezini etkileyen sitokinlerdir. Akut faz proteinlerinin uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, serum konsantrasyonları ve katabolizmaları farklılıklar gösterir. Akut faz proteinlerindeki yükselmeler akut olaylarda genellikle enflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken, kronik olaylarda sentezde baskılanma veya tüketimlerdeki artışa bağlı olarak değişim gösterir. Akut faz cevabı enflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir. Akut faz cevabı esnasında çoğunlukla akut faz proteinlerinin serum değerleri artış gösterir, bunlara pozitif akut faz reaktanları denir. Albumin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein ve tranferrin gibi proteinler ise negatif akut faz reaktanlarıdır ve serum değerlerinde azalma gözlenir (78). Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için inflamatuvar cevabı indirek gösteren ESH ve direk gösteren CRP testleri kullanılmaktadır (79).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); Teshisten çok hastalık aktivasyonu ve takip amaçlı kullanılan bir akut faz reaktanıdır. Genellikle kadınlarda 20- 30 mm/saat, erkeklerde 15-20 mm/saat aralığı normal değerlerdir. ESH Westergreen metodu olarak bilinen ve günümüzde standart yöntem olarak kabul edilen, verilen zaman periyodu içinde vertikal bir tüpte eritrositlerin düşme mesafesi ölçülerek hesaplanmaktadır (80). Artmış ESH seviyeleri inflamasyonun göstergelerinden biridir (81). Sedimentasyon

hızının artması özellikle fibrinojen, daha az olarak da alfa-2, beta ve gamma globulinlerin serum düzeylerindeki yükselme ile ilgilidir. Bu asimetrik protein molekülleri eritrositlerin rulo formasyonunu kolaylaştırır ve sedimentasyon hızının artmasına neden olur. Eritrosit morfolojisi, monoklonal gammopatiler, kriyoglobulinemi, cinsiyet, ilaçlar ve tokluk ESH'ı düzeylerinde değişikliğe neden olur. Özellikle inflamatuvar hastalıklarda eritrositler, fibrinojen seviyelerindeki artış nedeniyle rulo formasyonu yapmaya eğilimlidirler. Bu nedenle inflamatuvar hastalıkların aktivitesinin takibinde yardımcı olabilir, ancak hiçbir hastalık için özgül değildir. İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş olarak artması nedeniyle ESH geç yükselir ve inflamasyon sonlandıktan sonra bir süre daha yüksek düzeylerde kalır. Klinikte genellikle inflamatuvar ve noninflamatuvar olayların ayrımının yapılmasında ve hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlıdır (78).

C Reaktif Protein (CRP); Pnömonok C polisakkariti ile presipitasyon yapabilme özelliğinden dolayı CRP adı verilmiş olup, tanımlanan ilk akut faz reaktandır. CRP'nin görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipid yapılarına bağlanmasıdır. Normal CRP değeri 0,58 mg/dl'dir. Doku hasarı veya inflamasyon sonrasında hepatositlerden IL-1, IL-6 ve TNF etkisiyle 4-6 saat içinde salınmaya başlar. 24-48 saat içinde inflamasyona cevap olarak bazal değerlerinin 1000 katına çıkabilir. Yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (82). Hastalık takibinde, hastalık aktivitesini ve prognozu belirlemede ESH'ndan daha duyarlı kabul edilmektedir. CRP düzeyleri ESH'ndan daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden önce CRP düzeyleri hızla normal değerlere ulaşır. Sürekli yüksek seyretmesi, eklem destrüksiyonu yani erozif hastalığı isaret edebilir. CRP değeri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişiklik gösterir. CRP'nin plazma düzeyleri infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (RA, AS, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık) özgül olmayarak yükselir buna karşın inflamatuvar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir (83).

CRP çeşitli yöntemlerle ölçülebilmektedir. "İmmunoassay" ile "high sensitive" (yüksek duyarlı) olarak CRP ölçümü, en iyi sonucu vermektedir (84). CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez (85, 86). Esas olarak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır (87). Bu nedenle sağlıklı bireyler ve hastalar arasındaki CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile CRP genindeki polimorfik GT tekrarları ve IL-1 ve IL-6 genindeki polimorfizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (88).

Akut faz proteinlerinin klinik kullanımı:

AS'de genellikle inflamasyonun biyokimyasal belirteçleri olarak ESH ve CRP kullanılmaktadır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde hastaların %50-70'inde ESH ve CRP yüksek saptanmaktadır. Hastaların %40'ından fazlasında hastalık aktive olmasına rağmen belirteçlerde yükseklik görülmemektedir (4, 5). Normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Ancak klinik, hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir (89). AFR ile DAS28 arasında korelasyon tespit edilmiştir. AFR arasında özellikle CRP, hastalık aktivitesini değerlendirmek için daha iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (83).

CRP aksiyel hastalıkta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NASii) ile ilgili yapılan çalışmalarda kısa zaman içindeki değişiklikleri göstermede yetersizdir. AFR yükselmesi periferik tutulum veya iBH gibi ekstraartiküler hastalık olasılığını düşündürür (4, 5).

Erken spondiloartrit tanısı için HLA-B27 önemli bir faktördür. AS'li hastaların yaklaşık %95'inden fazlasında HLA-B27 pozitifdir. Türk hastalarında ise %70 oranında pozitif saptanmıştır (13, 90, 91). Periferik eklem tutulumu olan hastalarda akut faz yanıtı daha yüksektir. İnflamatuvar özellikler taşıyan kronik bel ağrısı olan hastada, HLA-B27'ninde (+) olması durumunda yaklaşık %50-60 oranında AS'ye ilerleme ihtimali mevcuttur (41, 92).

Hastalık aktivitesi ve inflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Vakaların %15'inde hafif normokrom

normositer anemi görülebilir (93). Kronik hastalık anemisi gelişebilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir (93, 94).

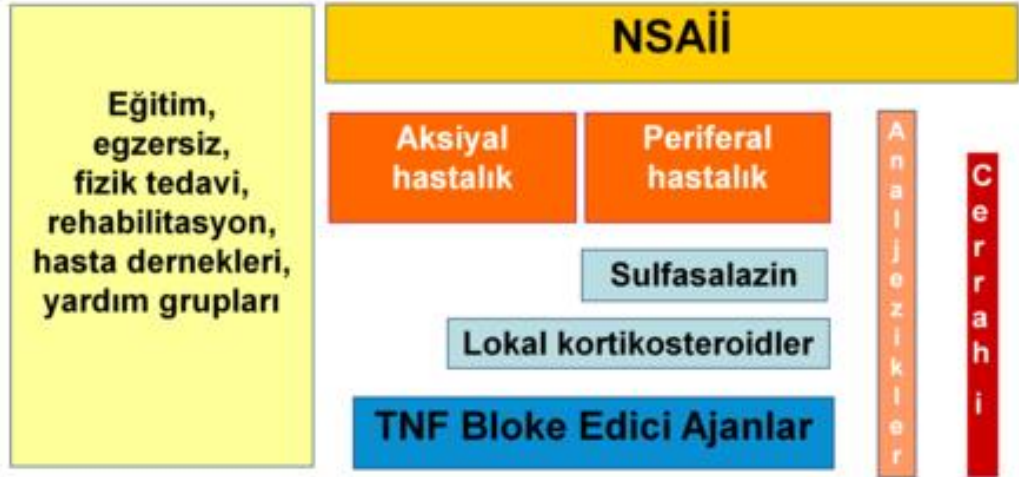
2.2.9.Tedavi:

AS tedavisinde, semptomları azaltmak, spinal fleksibilite ve normal postürü korumak, fonksiyonel kısıtlılığı, iş yaşamındaki kısıtlılığı ve hastalığın gelişebilecek komplikasyonlarını azaltmak amaçlanmaktadır. Tedavi başta NSAİİ ve egzersiz olmak üzere, özellikle farmakolojik tedavi yaklaşımları hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlara (DMARD) dayandırılmıştır. Son yıllarda Anti-TNF alfa ve diğer biyolojik ajanlardaki gelişmelerle beraber AS tedavisinde büyük bir ilerleme kaydedilmiştir (95).

AS'de uluslararası kabul görmüş ASAS/EULAR (The Assessment of SpondyloArthritis/ the European League Against Rheumatism) önerileri non-farmakolojik, farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemlerinden oluşmaktadır (Şekil 4) (96).

Şekil 4: ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri (96)

ASAS/EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:442-52 (izin ile)



2.2.9.1. Ankilozan Spondilitte Nonfarmakolojik Tedavi :

AS'de nonfarmakolojik tedavinin en önemli kısmını hasta eğitimi oluşturmaktadır. Hastalığın gidişatı, oluşturabileceği yapısal deformiteler, tedavide kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri, hastalığın takibi, egzersiz ve postürün önemi hakkında hasta eğitilmelidir (129). AS'de egzersiz; ağrıyı azaltır, spinal mobilitayı ve fonksiyonu artırır, psikolojik semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirir (132).

2.2.9.2. Ankilozan Spondilitte Farmakolojik Tedavi :

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Ankilozan spondilit tedavisinin temelini NSAİİ'ler oluşturmaktadır. NSAİİ'ler siklooksijenaz enzim aktivitesini inhibe eder, prostaglandin aktivitesini baskılar ve inflamasyonu azaltarak etki gösterir. AS

tedavisinde tolere edilebilecek en yüksek dozlara çıkmak ve uygun süre (ortalama 2 hafta) kullanmak gerekmektedir (54)

Analjezikler: Önceki tedavilerin başarısız olduğu veya tolere edilemediği durumlarda parasetamol veya opiyat benzeri ilaçlar verilebilir (97).

Glukokortikoidler: NSAİİ tedavisine rağmen devam eden izole sakroileit, periferik artrit ve entezit varlığında lokal steroid enjeksiyonları uygulanabilir. Aşil tendonu, patellar tendon ve kuadriseps tendonuna peritendinöz enjeksiyon önerilmemektedir. Sistemik steroid kullanımı ise desteklenmemektedir (95).

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD): Aksiyal hastalığın tedavisinde sulfasalazin ve metotreksatı içeren DMARD'ların etkinliği gösterilememiştir. Periferik artiriti olan hastalarda sulfasalazin kullanılabilir (97)

Tümör nekrozis faktör alfa blokerleri (Anti-TNF): Anti-TNF tedaviler ASAS önerileri doğrultusunda konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek hastalık seviyesine sahip hastalara verilmelidir (97). Günümüzde onay almış 5 tane TNF-alfa bloke edici ajan (adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab) AS tedavisinde kullanılmaktadır (98). Bu ilaçlar klinik belirtileri iyileştirmekle birlikte, günlük yaşam aktivitelerinde, fiziksel fonksiyonlarda, MRG'deki aktif inflamatuvar lezyonlarda iyileşme ve akut faz reaktanlarında düşme sağlamaktadır. Erken başlanan Anti-TNF tedavinin sakroiliak eklemdaki inflamasyonu baskıladığı, sindezmozit ve ankiloz gelişimini önleyebildiği saptanmıştır (99, 100). Anti-TNF alfa tedavi, hastaların önemli bir kısmında remisyon sağlamaktadır. Etkisi ortalama 2 hafta içinde başlamaktadır (101). Yüksek akut faz reaktanları (ESR ve CRP) ve MRG'de aktif inflamatuvar lezyonu olanlarda anti-TNF alfa ilaçların daha etkin oldukları saptanmıştır (102).

Cerrahi: Tedaviye dirençli ağrı veya sakatlığı ve radyografik yapısal hasarı olan hastalara yapılmaktadır. Şiddetli özürüllüğe sebebiyet veren deformitesi olan hastalara spinal düzeltici osteotomi yapılmaktadır (97).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan izin (Tarih: 07.09.2017 Protokol numarası: 3500-GOA Karar numarası: 2017/21-44) ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 1984 modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit tanısı ile takip edilen 948 hastanın tümü dahil edildi.

Hastaların verileri retrospektif olarak Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) hastane bilgi işlem veritabanı ortamında ve DEÜ Romatoloji Bilim Dalı'nda kullanılmakta olan Danimarkalıların DANBIO veritabanınının tamamen Türkçeleştirilmiş sürümü olan TÜRKBİO kayıt kütüğü üzerinden Ekim 2011 tarihinden itibaren kaydedilen hastalar tarandı.

Hastaların tanı anında ve takipleri süresince bakılan ESH ve CRP değerleri incelendi. Bazal ESR/CRP, 3. ay ve 6. ay ESR/CRP, son vizitt ESR ve CRP değerleri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, AS tanı yılı, tanı anındaki yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, tanı anındaki klinik bulguları (periferik artrit, entezit, daktilit, üveit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı, öncül enfeksiyon varlığı, aile öyküsü, HLA B27 pozitiflik durumu), ilk ve son başvurudaki NSAİİ kullanım skoru, salazoprin kullanımı, anti TNF-alfa kullanımı, kullanılan anti TNF-alfa çeşidi (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, sertolizumab), ilk ve son başvuruda ölçülen VAS halsizlik, VAS Global, VAS Ağrı, VAS Hekim değerleri kaydedildi. İlk vizit, 3. ve 6 ay vizitleri ve son başvurudaki ASDAS skoru, BASMI, BASFI, BASDAI skorları ile ilk ve son başvuru ve herhangi bir zamadaki şiş ve hassas eklem sayısı, entezit varlığı, aynı veritabanı üzerinden retrospektif tarama ile kaydedildi.

Veriler SPSS versiyon 22.0 paket program üzerinden istatistiksel olarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki kare testi, hastalık izlem parametreleri arası korelasyon Spearman

korelasyon analizi ile araştırıldı. Bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılması için normal dağılım varlığında Student t testi uygulandı.

$p < 0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için ortalama, minimum(min) ve maksimum (max) değerler; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya yaşları 21-86 arasında değişen, 293'ü kadın (%30,9), 655'i erkek (%69,1) olmak üzere toplam 948 AS hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $46,6 \pm 12,1$ idi. Hastalığın başlangıç yaşı en küçük 6, en büyük 67 olup, ortalaması $27,3 \pm 10,5$ yaştı. Hastaların AS tanısı alma yaşı en küçük 9, en büyük 76 olup, ortalaması $34,5 \pm 12,0$ yaş idi.

HLA B27 hastaların %25'inde pozitif, %10,5'inde negatif iken, %64,5 hastada sosyal güvenlik sistemi kaynaklı nedenlerden dolayı analiz edilememiştir. Aile öyküsü hastaların %13,2'sinde mevcuttu.

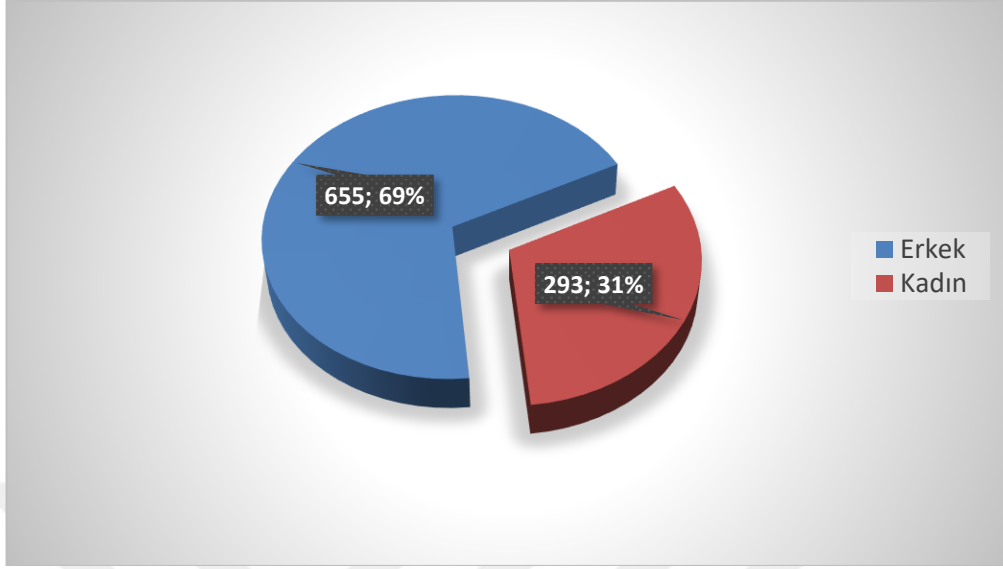
Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

<u>Parametre</u>	<u>Sayı (%)</u>
Yaş	Ort. 46,6 yaş \pm 12,1 (min.21 yaş/max.86 yaş)
Başlangıç yaşı	Ort. 27,3 yaş \pm 10,5 (min.6 yaş/max.67 yaş)
Tam yaşı	Ort. 34,5 yaş \pm 12,0 (min.9 yaş/max.76 yaş)
Cinsiyet >Kadın/Erkek	293 (%30,9)/ 655 (%69,1)
HLA B27>Pozitif/Negatif/Bilinmiyor	237 (%25)/ 100 (%10,5)/ 611 (%64,5)
Aile öyküsü>Var/Yok	123 (%13,2)/ 806 (%86,8)
Periferik artrit sıklığı	330 (%34,8)
Entezit sıklığı	319 (%36,6)
Üveit sıklığı	161 (%18,5)
Daktilit sıklığı	69 (%8)
İnflamatuvar barsak hastalığı sıklığı	36 (%4,1)
Psöriazis sıklığı	23 (%2,7)

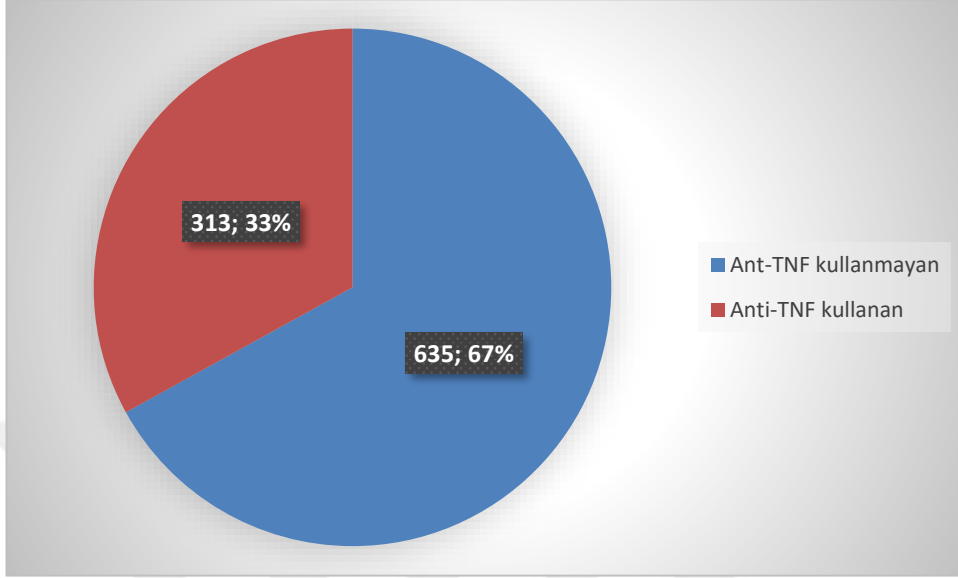
AS'li hastaların çoğunluğu erkek hastalardan oluşmaktaydı. AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.

Şekil 5: AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı

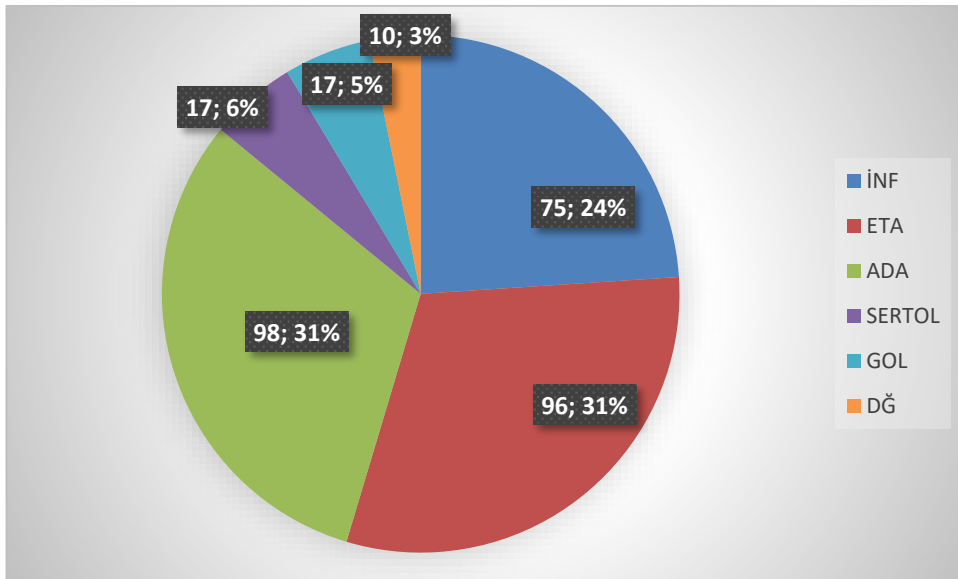


Hastaların %33'ü biyolojik ajan kullanmaktaydı (Şekil 6). Anti-TNF kullanan hastaların kullandığı ilaçlar infliksimab %7,9, etanercept %10,1, adalimumab %10,3, sertolizumab %1,8, golimumab 1,8, diğer biyolojik ajanlar %1,1 şeklinde dağılım göstermekteydi(Şekil7).

Şekil 6: Anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastaların dağılımı



Şekil 7: Anti-TNF kullanan hastaların kullandığı ilaç dağılımı



VAS hekim skoru değeri diğer VAS skorlarından daha düşüktü; skorlar arasında hafif düzeyde ancak anlamlı bir korelasyon vardı (VAS Halsizlik, VAS Global, VAS Ağrı için sırasıyla r ve p değerleri: $r=0.311$, $p=0.00$, $r=0.306$, $p=0.000$, $r=0.285$, $p=0.000$). Erkek ve kadın cinsiyet açısından VAS skorları ile herhangi bir ilişki saptanmadı (VAS Halsizlik, VAS Global, VAS Ağrı, VAS Hekim için sırasıyla değerleri: $p=0.683$, $p=0.584$, $p=0.915$, $p=0.572$).

Aşağıdaki tabloda hastaların ilk ziyaret VAS skor ortalamaları görülmektedir.

Tablo 7: İlk ziyarette VAS skorlarının ortalaması, minimum ve maksimum değerleri

	Ortalama Değer	Minimum Değer	Maksimum Değer
VAS Halsizlik	5,03±2,73	1,00	100,00
VAS Global	4,83±2,84	1,00	100,00
VAS Ağrı	5,00±2,60	1,00	100,00
VAS Hekim	2,55±1,86	2,00	93,00

Hastaların yaklaşık yarısı BASDAI skoruna göre inaktifken, ASDAS skoruna göre %9,4 hasta inaktif durumda saptandı. İlk ziyaretteki BASDAI skoru ile ASDAS skoru arasında iyi düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0.782$, $p=0.000$, Tablo 8).

Tablo 8: İlk vizitte BASDAI ve ASDAS hastalık aktivite skorlarının hasta sayısı temelli dağılımı

	N	%
BASDAI >4	367	45,1
BASDAI <4	447	54,9
ASDAS <1,3	39	9,4
ASDAS 1,3>-<2,1	70	16,8
ASDAS 2,1>-<3,5	158	37,9
ASDAS >3,5	123	29,5

Genel olarak Hastaların hastalık aktivite ölçekleri olan BASDAI, BASFI, VAS Global, ASDAS ölçeklerinin ilk vizite göre, 3. ay, 6. ay değerlerinin azalma trendinde olduğu gözlemlendi (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların 3. ay, 6. ay ve son vizitlerindeki hastalık değerlendirme ölçeklerinin ortalama değerleri

	İlk vizit	3.ay	6.ay	Son vizit
BASDAI	3,88±2,31	2,93±2,16	2,55±2,02	2,89±2,17
BASFI	3,28±2,60	2,56±2,28	2,36±2,24	2,67±2,41
ASDAS	2,88±1,18	0,44±1,05	0,11±0,56	2,25±1,07
VAS Global	4,83±2,84	4,07±2,63	4,06±2,57	3,76±2,40

Benzer olarak Anti-TNF kullanan hastalarda ilk vizit ile kıyaslandığında, 3. ay ve 6. ay vizitlerindeki BASDAI, BASFI, VAS Global, ASDAS skorlarında azalma görülmekteydi (Tablo 10).

Tablo 10: Anti-TNF kullanan hastaların ilk, 3. ay ve 6. ay vizitlerindeki hastalık değerlendirme ölçeklerinin ortalama değerleri

	İlk vizit	3.ay	6.ay
BASDAI	4,78±2,43	3,35±2,34	2,84±2,09
BASFI	4,14±2,69	3,76±2,46	3,45±2,42
ASDAS	3,45±1,24	4,04±2,48	3,43±2,43
VAS Global	5,62±2,81	0,14±0,62	0,11±0,54

İlk vizitteki semptom ve bulgulara bakıldığında hastaların %80,4'ünde olmak üzere en sık bel ağrısı saptandı. Daha sonra sırasıyla sırt ağrısı (%38,8), kalça ağrısı (%35,3), topuk ağrısı (%20,7), periferik artrit (%16,7), boyun ağrısı (%16,9), üveit (%7,2), göğüs ağrısı (%4,7), daktilit (%3,5), psöriazis (%1,3), saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: İlk vizitteki semptom ve bulgular

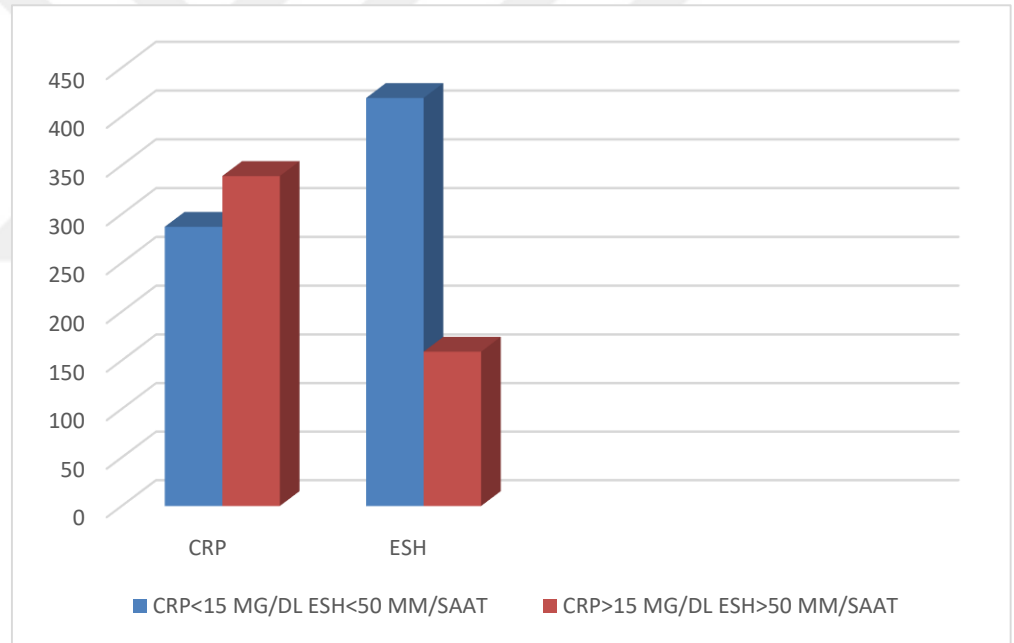
Semptom Ve Bulgular	Var N(%)	Yok N(%)
Bel Ağrısı	663 (%80,4)	162 (%19,6)
Sırt Ağrısı	320 (%38,8)	505 (%61,2)
Kalça Ağrısı	291 (%35,3)	534 (%64,7)
Topuk Ağrısı	171 (%20,7)	654 (%79,3)
Periferik Artrit	138 (%16,7)	686 (%83,3)
Boyun Ağrısı	136 (%16,9)	669 (%83,0)
Üveit	59 (%7,2)	766 (%92,8)
Göğüs Ağrısı	39 (%4,7)	786 (%95,3)
Daktilit	29 (%3,5)	796 (%96,5)
Psöriazis	11 (%1,3)	814 (%98,7)
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	0 (%0)	825 (%100)

İlk vizitte ESH yüksekliği 578 (%60.9) hastada mevcut iken CRP yüksekliği olan hasta sayısı 626 (%66) idi.

Hastaların ilk vizitte ölçülen CRP ortalama değeri $19,92 \pm 29,67$ mg/L olup, 0-296 mg/L aralığında değişmekteydi, ilk vizitte ölçülen ESH ortalama değeri $32,33 \pm 22,82$ mm/saat olup, 0-161 mm/saat aralığında değişmekteydi.

İlk vizitte ölçülen CRP 5-15 mg/L aralığında olan hasta sayısı 287, 15 mg/L üzerinde olan hasta sayısı 339 bulundu. Yine ilk vizitte ESH 20-50 mm/saat olan hasta sayısı 419, 50 mm/saat olan hasta sayısı ise 159 idi.

Şekil 8: İlk vizitte ölçülen CRP ve ESH yükseklikleri



3. ay vizitinde ölçülen CRP ortalama değeri $13,51 \pm 21,66$ mg/L olup, 1-105 mg/L aralığında değişmekteydi, ilk vizitte ölçülen ESH ortalama değeri $10,40 \pm 18,97$ mm/saat olup, 0-90 mm/saat aralığında değişmekteydi.

6. ay vizitinde ölçülen CRP ortalama değeri $14,70 \pm 22,47$ mg/L olup, 1-112 mg/L aralığında değişmekteydi, ilk vizitte ölçülen ESH ortalama değeri $21,21 \pm 21,35$ mm/saat olup, 1-105 mm/saat aralığında değişmekteydi.

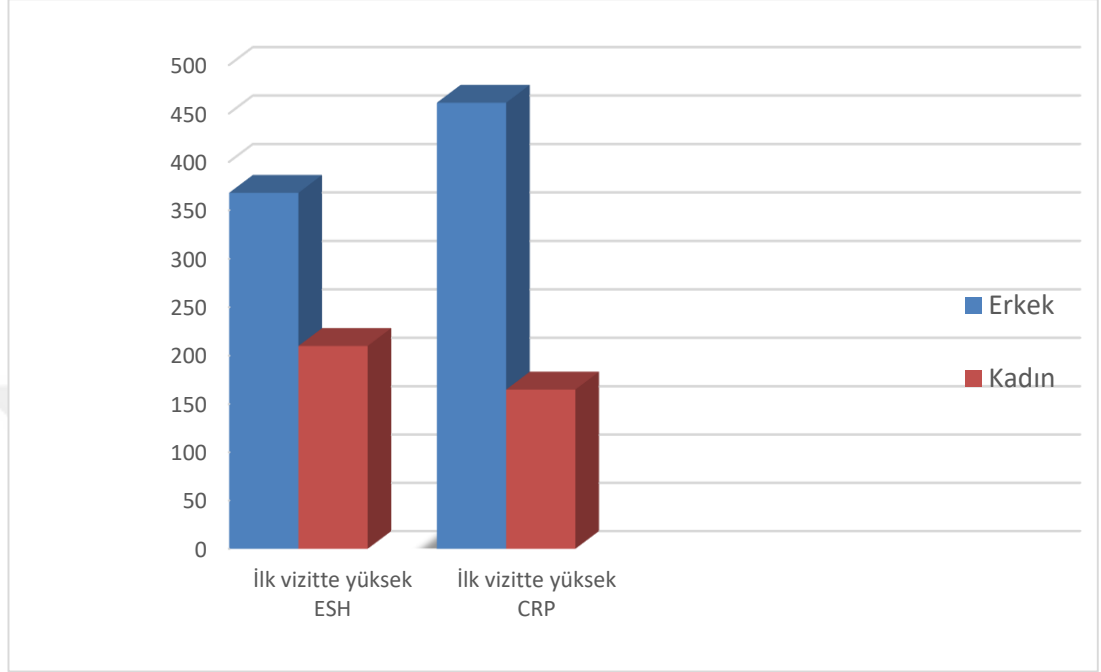
Son vizitte ölçülen ESH ortalama değeri $22,95 \pm 19,55$ mm/saat olup, 0-110 mm/saat aralığında değişmekteydi. Hastaların son vizitte ölçülen CRP ortalama değeri $14,03 \pm 24,71$ mg/L olup, 0-359 mg/L aralığında değişmekteydi (Tablo 12).

Tablo 12: İlk vizitteki ESH ve CRP ortalamaları

		Ortalama Değer	Minimum Değer/ Maksimum Değer
İlk vizit	CRP (mg/L)	$19,92 \pm 29,67$	0/296
	ESH (mm/saat)	$32,33 \pm 22,82$	0/161
3.ay vizit	CRP (mg/L)	$13,51 \pm 21,66$	1/105
	ESH (mm/saat)	$10,40 \pm 18,97$	0/90
6.ay vizit	CRP (mg/L)	$14,70 \pm 22,47$	1/112
	ESH (mm/saat)	$21,21 \pm 21,35$	1/105
Son vizit	CRP (mg/L)	$14,03 \pm 24,71$	0/359
	ESH (mm/saat)	$22,95 \pm 19,55$	0/110

İlk vizitte ESH ve CRP yüksekliği erkeklerde daha fazla oranda saptandı ($p=0.000$, Şekil 9).

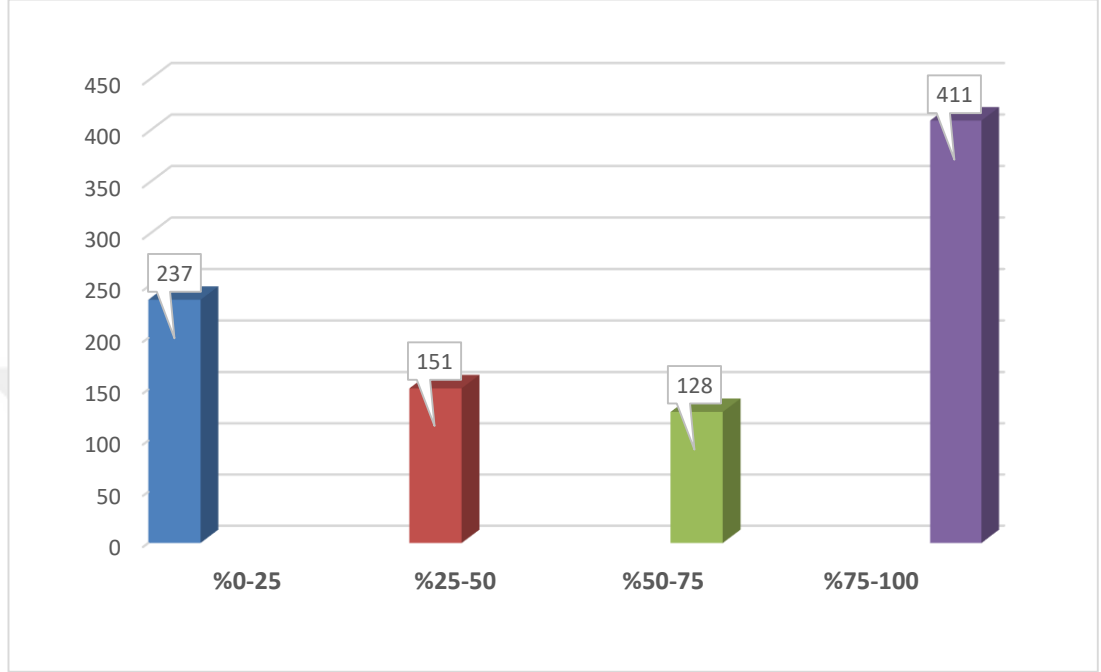
Şekil 9: İlk vizitte yüksek ESH ve yüksek CRP olan hastaların cinsiyete göre dağılımı



İlk vizitte ESH ile CRP arasında iyi düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0.666$, $p=0.000$). İlk ölçülen ESH ile yaş arasında beklenildiği üzere çok hafif düzeyde ilişki saptanırken ($r=0.074$, $p=0.026$) CRP ile yaş arasında korelasyon saptanmadı.

7 yıllık takip boyunca toplam 3.672 vizitte bakılan 10.665 CRP'nin 6.210'u (%58) pozitif. Hasta bazlı dağılımına bakıldığında **CRP yüksek vizit/ Toplam vizit** sayısının oranı 237 hastada (%25.5) %25 ve altı, 151 hastada (%16.2) %25-50 arası, 128 hastada (%13.8) %50-75 arası, 411 hastada (%44.2) %75-100 arasında saptandı. (Şekil 10).

Şekil 10: CRP pozitiflik oranının hasta temelli dağılımı

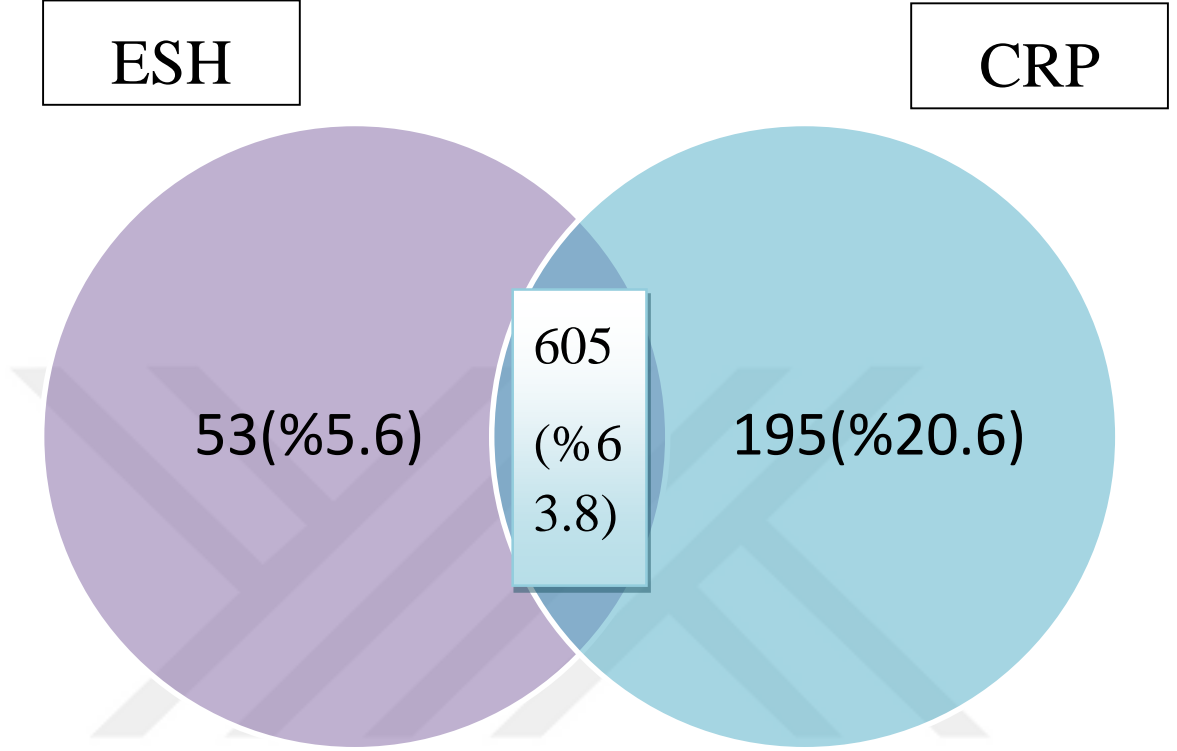


Takip boyunca herhanbi bir vizitinde; 948 AS'li hastanın 146'sında CRP değeri 0.5'in altındayken (% 15.4), 801'inde CRP değeri 0.5 ve üzerindeydi (%84.6).

Takip boyunca 948 AS'li hastanın 289'inde ESH 20 mm/saat'in altında iken (%30.5), 659'unda yüksek idi (%69.5).

Herhangi bir zamanda hastaların %5.6'sında sadece ESH yükseliği, %20.6'sında sadece CRP yükseliği saptandı, %63.8'inde ise hem ESH hem CRP yüksekliği saptandı. Şekil 11' de herhangi bir zamanda sadece ESH/CRP veya her ikisi birlikte yükselen hastaların ven diyagramı gösterilmiştir.

Şekil 11: Herhangi bir zamanda sadece ESH/CRP veya her ikisi birlikte yükselen hastaların ven diyagramı



ESH ve CRP değerleri hiç yükselmeyen hasta grubu analiz edildiğinde kadın/erkek cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.369$, Tablo 13, Şekil 12).

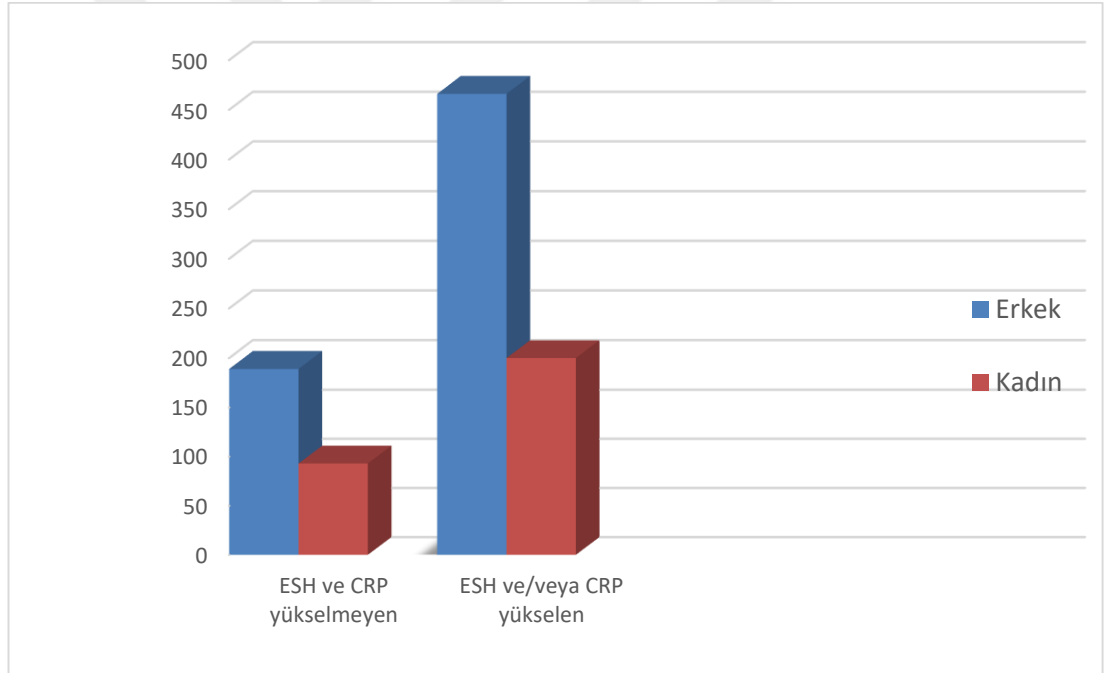
ESH ve CRP'nin birlikte yüksek olduğu hastalar analiz edildiğinde cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmış olup, erkek hastalarda ESH ve CRP'nin birlikte yüksekliği daha fazla görüldü ($p=0.019$).

Sadece ESH veya CRP'nin yüksek olduğu hastalarda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmış olup, yine erkek hastalarda sadece ESH veya CRP'nin yüksekliği daha fazla görüldü ($p=0.002$).

Tablo 13: ESH ve CRP ile cinsiyet arasındaki ilişki

	ESH ve CRP yüksek olmayanlar N (%)	ESH ve/veya CRP yüksek olanlar N (%)	Toplam
Erkek	189 (%19,9)	466 (%49,1)	655
Kadın	93 (%9,8)	200 (%21)	293
Toplam	282 (%29,7)	666 (%70,2)	948

Şekil 12: ESH ve CRP ile cinsiyet arasındaki ilişki



AS hastalarında HLA-B27'nin pozitif ya da negatif olması ile CRP yüksekliği arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HLA-B27'si pozitif olan hastaların %86.4'ünde CRP 0,5 ve üzerinde ve %13.5'inde 0.5'in altında saptandı. HLA-B27'si negatif olan AS'li hastaların %85'inde CRP 0.5 ve üzerinde %15'inde CRP 0.5'in altında bulundu (p=0.610).

Benzer durum HLA-B27 pozitifliği ile ESH yüksekliği arasında da gözlemlendi. HLA-B27'si negatif olan AS'li hastaların %32'sinde ESH normal aralıkta iken, %68'inde ESH yüksek bulundu. HLA-B27'si pozitif olan AS'li hastaların %31.6'sında ESH normal aralıkta iken, %68.3'ünde ESH yüksek bulundu. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.819).

Takip boyunca enteziti olan hasta %36,6, periferik artriti olan %34,8, üveiti olan %18,5, daktiliti olan %8, inflamatuvar barsak hastalığı olan %4,1, psöriazis olan %2,7 hasta mevcuttu.

ESH yüksekliği olan hastalarda olmayanlara göre üveit sıklığı (p=0.048) ve periferik artrit sıklığı (p=0.014) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ESH yüksekliği olan hastalarda entezit (p=0.828), daktilit (p:0.248), inflamatuvar barsak hastalığı (p=0.064), psöriazis (p=0.350) sıklığı ESH yüksekliği olmayan hastalardan farklı değildi. Benzer şekilde CRP yüksekliği olanlarda göre üveit sıklığı (p=0.010) ve periferik artrit sıklığı (p=0.025) anlamlı olarak daha sık görülürken, diğer bulgularda anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık aktivite ölçeklerine bakıldığında;

İlk vizitte hastaların %45,1'inde BASDAI aktif hastalık (BASDAI>4) saptandı. ASDAS inaktif hastalık (ASDAS skoru<1,3) hastaların %9,4, ASDAS orta hastalık aktivitesi (ASDAS skoru>1,3-<2,1) %16,8, ASDAS yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS skoru>2,1-<3,5) %37,9 ve ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi (ASDAS skoru>3,5) %29,5'inde saptandı.

Son vizitte ASDAS inaktif hastalık hastaların %17,9, ASDAS orta hastalık aktivitesi %26,2, ASDAS yüksek hastalık %31 ve ASDAS çok yüksek hastalık ise %14'ünde saptandı.

İlk vizitte ESH yüksekliği olanlarda BASDAI>4 olarak belirlenen aktif hastalık durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,157, Tablo 14).

Tablo 14: İlk vizitte ESH ile BASDAI aktif/inaktif hastalık arasındaki ilişki

	BASDAI >4	BASDAI <4	Toplam
ESR yüksek	264	301	565
ESR normal	103	14	249
Toplam	367	447	814

İlk vizitte ESH yüksekliği olan hastalarda, olmayan hasta grubuna göre, ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi oranı ve bunun tersi olarak, ESH normal olan hastalarda olmayanlara göre ASDAS inaktif hastalık oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$).

Diğer parametrelere bakıldığında ASDAS orta hastalık aktivitesi ($p=0.100$) ve ASDAS yüksek hastalık aktivitesi arasında ($p=0.826$) anlamlı ilişki saptanmadı. İlgili tablolar aşağıda verilmiştir.

Tablo 15: İlk vizitte ESH ile ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	ASDAS Çok Yüksek Hastalık Aktivitesi Var	ASDAS Çok Yüksek Hastalık Aktivitesi Yok	Toplam
ESR yüksek	101	184	285
ESR normal	22	110	132
Toplam	123	294	417

Tablo 16: İlk vizitte ESH ile ASDAS inaktif hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	ASDAS İnaktif Hastalık Var	ASDAS İnaktif Hastalık Yok	Toplam
ESR yüksek	15	270	285
ESR normal	24	108	132
Toplam	39	378	417

Son vizitte ilk vizitte de olduğu gibi, ESH yüksekliği olanlarda BASDAI aktif hastalık açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.757$).

Son vizitte ESH yüksekliği olan hastalarda, ESH normal hasta grubuna göre, ASDAS çok yüksek hastalık skoru ($p=0.012$) ve ASDAS inaktif hastalık skoru ($p=0.000$) anlamlı olarak daha yüksekti.

CRP ile ASDAS skorları arasında ESR'ye benzer sonuçla elde edildi (Tablo 17, 18).

Tablo 17: İlk vizitteki CRP ile ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	ASDAS Çok Yüksek Hastalık Aktivitesi Var	ASDAS Çok Yüksek Hastalık Aktivitesi Yok	Toplam
CRP yüksek	118	234	352
CRP normal	5	59	64
Toplam	123	293	416

Tablo 18: İlk vizitteki CRP ile ASDAS inaktif hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	ASDAS İnaktif Hastalık Var	ASDAS İnaktif Hastalık Yok	Toplam
CRP yüksek	26	326	352
CRP normal	13	51	64
Toplam	377	39	416

İlk vizitte CRP yüksekliği olanlarda BASDAI aktif/inaktif hastalık açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.340$, Tablo 19).

Tablo 19: İlk vizitte CRP ile BASDAI aktif/inaktif hastalık arasındaki ilişki

	BASDAI >4	BASDAI <4	Toplam
CRP yüksek	312	370	682
CRP normal	54	77	131
Toplam	366	447	813

İlk vizitte CRP yüksekliği olan hastalarda, CRP değeri normal hasta grubuna göre, ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$).

CRP normal olan hastalarda olmayanlara göre ASDAS inaktif hastalık oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$).

CRP yüksekliği olan ve olmayan grupta tanı anında ASDAS yüksek hastalık aktivitesi skoru oranları farklılık göstermiyordu ($p=0.812$).

Hastalık aktivite ölçeklerinden BASMI skoru ortalaması 3.42 ± 2.27 , minimum değeri 8,00 maksimum değeri 100,00 saptandı. BASMI skoru ile erkek cinsiyet arasında hafif düzeyde ilişki mevcuttu ($r=0.206$, $p=0.000$).

İlk vizitte ESH ile BASDAI ($r=0.111$, $p=0,02$), BASMI ($r=0.219$, $p=0,000$), BASFI ($r=0,123$, $p=0,003$) arasında çok hafif ve hafif düzeyde, ASDAS ($r=0,334$, $p=0,000$) ile orta düzeyde ilişki saptandı.

CRP ile BASDAI ($r=0.81$, $p=0.023$) arasında iyi düzeyde, BASMI ($r=0.205$, $p=0,00$) ve BASFI ($r=0.224$, $p=0.00$) arasında hafif düzeyde, ASDAS ($r=0.468$, $p=0.000$) ile orta düzeyde korelasyon saptandı. İlk vizitte ESH/CRP ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki Tablo 20'de belirtmiştir.

Tablo 20: İlk vizitte ESH /CRP ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki

	ESH		CRP	
	r	p	r	p
BASDAI	0,111	0,02	0,81	0,023
BASMI	0,123	0,003	0,205	0,00
BASFI	0,219	0,00	0,224	0,00
ASDAS	0,334	0,00	0,468	0,00

HLA B27'nin pozitif ya da negatif olması ile BASDAI aktif/inaktif hastalık skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.480$). Benzer olarak HLA B27 pozitifliği ile ASDAS inaktif hastalık ($p=0.403$), ASDAS orta hastalık aktivitesi ($p=0.265$), ASDAS yüksek hastalık aktivitesi ($p=0.359$) ve ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi ($p=0.502$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Anti-TNF alan grupta ilk vizitte ESH ($p=0.001$) ve CRP ($p=0.000$), almayan gruba göre daha yüksek saptanırken; 3. ay, 6. ay, son vizitte akut faz reaktanları açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Anti-TNF tedavi alanlarda herhangi bir zamanda ESR ve CRP yüksekliği olma oranı istatistik anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.01$, $p=0.00$).

İlk ziyaret için NSAİİ skor ortalaması 66.56, son ziyaret için 71.14 olarak hesaplandı. Anti-TNF kullananlarda ilk vizitteki NSAİİ skoru ilişki gözlenmezken ($p=0.10$) son vizitteki NSAİİ skoru ile çok hafif düzeyde ters korelasyon ($r=0.10$, $p=0.039$) mevcuttu.

CRP ve ESH yüksekliği ile ilk ve son ziyaret NSAİİ skorları arasında ilişki saptanmadı. Ancak CRP yüksekliği ile ilk ziyaret NSAİİ skoru arasında istatistik anlamlılığa yakın düzeyde, çok hafif pozitif korelasyon eğilimi saptandı ($r=0.10$, $p=0.06$)

5.TARTIŞMA

AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu, prognozunu ve tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. Akut faz yanıtı ölçümleri AS'nin klinik aktivitesini belirlemede, hastalık izleminde romatoid artritte olduğu kadar yol gösterici olamamasına rağmen rutin klinik bakımın bir parçası olarak kullanılmaktadır (5). Ankilozan spondilite bazalde ölçülen ESR ve CRP değerlerine ilişkin literatürde farklı oranlar bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda CRP düzeyi yükseklikleri %39 (4), %47.3 (6), %62 (3), %75 (7) bulunmuştur. ESH ortalaması/CRP ortalaması Lin ve ark. çalışmasında $33,1 \pm 24,8 / 22,3 \pm 21,4$ (103), Bodur ve ark. çalışmasında $31 \pm 23,3 / 8,3$ (104), Burnaz ve ark. çalışmasında $31,52 \pm 26,22 / 2,14 \pm 2,96$ (105), Çağlar ve ark. çalışmasında $24,9 / 1,5$ (106), Başkan ve ark. çalışmasında $23,9 \pm 21,9 / 15 \pm 13,9$ (107) olarak saptanmıştır.

Yakın tarihli olmayan bir çalışmada AS hastalarında ESR/CRP yüksekliği %30-40 gibi düşük bir oranda bildirilmiştir (108). Daha yakın tarihli olan bir çalışmada ise akut faz yanıt yüksekliği daha fazla oranda bildirilmiştir. De Vries ve ark. çalışmasında, anti-TNF tedavi başlanan 155 hastanın bazal ve tedavi sonrası akut faz yanıtı monitorizasyonu yapılmıştır. Bazal ESH 113 (%73), CRP 96 (%62), ve Serum amiloid A 99 (%64) hastada yüksek saptanmışken, çalışmaya alınan hastaların 29'unda (19%) akut faz göstergelerinde hiç pozitiflik tespit edilmemiştir. Bu çalışmada anti-TNF tedavi sonrası inflamatuvar belirteçlerde düzelme gözlenmiştir (3).

Ankilozan spondilit hastalarında CRP ve ESH'de hafif yükselmeler saptanmakta ancak inflamasyonun derecesini yeterince yansıtmadığı da kabul edilmektedir (109). Dougadas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 443 hastadan 173'ünde (%39) bazal CRP seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu oranın düşük olduğu ancak CRP ile hastalık aktivasyonu arasında bir ilişki olabileceğini söylemişlerdir (4).

Bir Alman Aksiyal SpA kohortunda 462 AS hastası değerlendirilmiş: bazal CRP ortalaması 14.8 ± 16.0 , Bazal ESH ortalaması 21.7 ± 18.0 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların %51.9'unda CRP ($15 \text{ mg/L} > \%29.6$), %39.5'inde ESH (30

mm/h> %24.5, 50 mm/h> %8.6) yüksekliği saptanmıştır. Ancak takip vizitlerinde akut faz yüksekliği olan hasta oranı bildirilmemiştir (110).

Claushuis ve ark.'nın toplam 189 AS hastanın dahil edildiği ve bunların %47.3'ünde CRP'nin 10 mg/L 'den yüksek saptandığı bir çalışmasında hastalık aktivitesi yüksek birçok AS hastasında CRP düzeyinin yüksek olmadığı, CRP düzeylerinin değişmesinde genetik polimorfizmlerin rol oynayabileceği gözlenmiştir. 189 anti-TNF naif AS hastası ile yapılan dört yaygın CRP gen polimorfizmi ile bunların haplotipleri ve plazma CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada CA genotipi olan hastalar, yüksek ortalama CRP düzeyleri (18.6 mg / L) ve major C-allel için homozigot olan hastalar dşuk ortalama CRP düzeyleri (8.3 mg / L) ile ilişkili bulunmuştur. Tek nükleotid polimorfizmi (*Single nucleotide polymorphism*, SNP) Rs3091244'n farklı genotiplerinin farklı CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (6).

Erken axial SpA kohortlarına bakıldığında ESR ve CRP yüksekliğine sahip hasta oranının yüksek olmadığı gözlemlenmektedir. Bir erken axial SpA kohortunda bazal ESR ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. ASAS axial SpA kriterlerini karşılayan 119 hasta ile karşılamayan 191 hasta analiz edilmiştir. Ortalama CRP her iki grupta 3.00 mg/L, ESR ise 8.50 mm/saate karşılık 9.00 mm/saat olarak tespit edilmiştir. Araştırcılar bu iki grup arasında fark olmadığını ortaya koymuşlardır (111). Bir başka erken aksiyal SpA kohortunda 444 aksiyal SpA hastasından 260'ında (%58) CRP normal sınırlarda ve ortalama 9,9 mg/L olarak bulunmuştur (112).

Ruof ve arkadaşlarının yaptığı eski bir literatür derlemesinde 13 çalışma değerlendirilmiştir. Araştırcılar ESR ve/veya CRP ile hastalık aktivasyonu ilişkisini incelemiş, 4 çalışmada korelasyon katsayısını 0.55-0.69 aralığında olduğunu, ESR ve CRP arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu gözlemişlerdir. Aynı derlemede 2 çalışmada CRP'nin hastalık aktivitesiyle daha yakın ilişkili olduğu da belirtilmiştir (5). Bununla birlikte literatüre baktığımızda yüksek CRP ve ESH düzeylerine AS'de sıklıkla rastlanmadığını, ayrıca klinik aktivite ve radyolojik progresyonla iyi korele olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (2, 5).

Çalışmamızda hastaların ilk vizitte llen CRP ortalama değerleri 19,92±29,67 mg/L olup, ESH ortalama değerleri 32,33±22,82 mm/saattir. İlk vizitte ESH yüksekliği %60.9 hastada mevcut iken CRP yüksekliği %66 olarak tespit edildi. Bu durum daha

önce yüksek ESH ve CRP oranları bildirilmiş olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ruof ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ilk vizitte ESH ile CRP arasında iyi düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0.666$, $p=0.000$). İlk vizitte ESH ve CRP yüksekliği erkeklerde daha fazla oranda saptandı. İlk ölçülen ESH ile yaş arasında çok hafif düzeyde ilişki saptanırken ($r=0.074$, $p=0.026$) CRP ile yaş arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum çalışmamızda düzeltilmiş ESH analizi yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir.

İlk vizitte ESH %60.9 ve CRP %66 oranında yüksek saptanırken 7 yıllık izlem süresince bu oranlar ESH %69.5 ve CRP %84.6'ya yükseldi. Daha önce ESH ve CRP düzeylerinin incelendiği çalışmalarda genellikle ilk ziyaret ölçümleri değerlendirilmiştir. Uzun dönem izlemde AFR düzeyleri ve AFR yüksekliği olan hasta oranları bildirilmemiştir. Sonuçlarımız ilk vizitte yüksek AFR oranı bildiren çalışmalara benzemekle birlikte takip vizitlerinde bu sayıda artış ta tespit edilmiştir. Çalışmamızda takip boyunca çok sayıda AFR ölçümü saptanmış olup, bir kısıtlılık olarak bu ölçümler sırasında enfeksiyon gibi karıştırıcı durum yaratan faktörler elimine edilememiştir. Hasta bazlı dağılımına bakıldığında CRP yüksek vizit/ Toplam ziyaret sayısının oranı 411 hastada %75-100 arası pozitiflik ile en yüksek dağılımın görüldüğü gruptu. Bu durum 122 hastada sadece bir kez bakılabilmesi ve yüksek saptanan değere ulaşılabilmesi ile açıklanabilir.

Herhangi bir zamanda hastaların %63,8'inde ise hem ESH hem CRP yüksekliği, %5,6'sında sadece ESH yüksekliği, %20,6'sında sadece CRP yüksekliği saptandı. Bu durum her iki belirtecin birlikte bakılması gerekliliği şeklinde yorumlanabilir.

Tüm veri tabanlarında hastaların %71.8-%81.6 oranlarla çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda ise yine hastaların %69.1'ini erkekler oluşturmaktaydı. Tüm veritabalarında ortalama yaş 36.8-45.1 aralığında olup, çalışmamızda $46,6 \pm 12,1$ olan ortalama yaşa yakın değerlerdedir.

Çağlar ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da ESH ve CRP değerleri hiç yükselmeyen hastalarda cinsiyet açısından farklılık

gözenmezken, bu değerlerden herhangi biri veya ikisi yüksek olanlarda erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğu görülmüştür.

Veritabanlarına bakıldığında bizim hastalarımızın yer aldığı TÜRK BİO veritabanına benzer olarak Anti-TNF öncesi hastaların ortalama CRP değerleri 11.0 mg/L ile 31.8 mg/L aralığında değişmektedir (113). Bu veritabanlarında CRP ve ESR yüksek olan hasta yüzde oranları verilmemiştir. Bu ESH, CRP değerleri tüm hastalar anti-TNF kullanmaya başlamadan önceki değerler olup, bu kayıt kütüklerinin hemen hepsi anti-TNF alan hasta grubundan oluşmaktadır. Çalışmamızda AFR yüksekliğine sahip olan hasta oranlarının yüksek olmasının nedenlerinden biri TÜRK BİO veritabanının temel olarak anti-TNF alan hasta grubu üzerine odaklanmış olmasıdır. Hastaların üçte birinden fazlası anti-TNF ilaç kullanmaktadır.

Tablo 21’de veritabanlarına göre AS hastalarında demografik özellikler ve hastalık aktivite skorlarının değişimi verilmiştir.

Tablo 21: Veritabanlarına göre AS hastalarında demografik özellikler ve hastalık aktivite skorlarının değişimi (ARAD: Australian Rheumatology Association Database (114), DANBIO: Danish Nationwide Rheumatological Database (115), ATTRA: The Czech National Registry (116), BSRBR-AS: The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (117), SCQM: Foundation Swiss Clinical Quality Management In Rheumatic Diseases (118), BIOBADABRASIL: The Brazilian Registry Of Biological Therapies In Rheumatic Diseases (119))

	ARAD (114)	DANBIO (115)	ATTRA (116)	BSRBR (117)	SCQM (118)	BIOBAD ABRASIL (119)
N	354	842	310	361	363	372
Yaş	45.1	41	36.8	43	-	43.7
Erkek Hasta Oranı (%)	71.8	72	76.8	81.6	74.7	80.1
HLA B27 Oranı (%)	-	-	-	-	83.9	71.7
BASDAI	7.6	5.9	6.4	7.6	5.8	5.6
BASFI	-	5.0	5.4	7.9	4.0	-
CRP (mg/dl)	31.8	14	31	23	11	-

ARAD veritabanındaki 354 biyolojik ajan kullanan hastanın, anti-TNF öncesi BASDAI ortalaması 7.6, ortalama ESH 35.4 mm/saat bulunmuştur, bu değer çalışmamızdaki ESH ortalamasına benzerdir. CRP ortalamaları 31.8 mg/L ile çalışmamızdaki CRP ortalama değerine göre oldukça yüksektir (114). DANBIO veritabanına bakıldığında 842 biyolojik ajan kullanan hastada, anti-TNF öncesi CRP ortalaması 14 mg/L, BASDAI ortalaması 5.9, BASFI ortalaması 5.0 bulunmuştur, BASFI ortalaması çalışmamızdaki BASFI skoruna yakındır (115). 310 hastanın değerlendirildiği ATTRA veritabanında BASDAI ortalaması 6.4, BASFI ortalaması 5.4, CRP ortalaması 31.0 mg/L bulunmuş olup yine CRP ortalamaları çalışmamızdaki CRP ortalama değerine göre oldukça yüksektir (116). BSRBR veritabanında ise 261

hastanın anti-TNF öncesi değerlendirilmesi sonucu CRP ort. değeri 23.0 mg/L ile çalışmamızdaki CRP ortalamasına yakın bulunmuştur (117).

Laboratuvar değerlerinin AS'de her zaman hastalık aktivitesini yansıtmamasından dolayı, klinik çalışmalarda hasta tarafından doldurulan ölçekler kullanılmaya başlanmıştır (120). Hastalık aktivite ölçeklerinden BASDAI ve VAS ağrı sık kullanılan iki araçtır. ASAS tarafından hastalık aktivitesi takibinde ASDAS-CRP kullanılması önerilmiştir. Bir dizi çalışmada da AS'deki alevlenmeleri değerlendirmek için CRP'nin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, CRP değişikliklerinin tek başına yorumlanması özellikle eş zamanlı enfeksiyon birlikteliği durumlarında güçlük yaratmaktadır (76).

Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısı BASDAI skoruna göre inaktifken, ASDAS skoruna göre %9.4 hasta inaktif durumda saptandı. İlk vizitteki BASDAI skoru ile ASDAS skoru arasında iyi düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0.782$, $p=0.000$).

Burnaz ve ark. yaptıkları çalışmada Ankilozan Spondilitli hastalarda laboratuvar (ESH, CRP) ve radyolojik bulgular ile hastalık aktivite ve fonksiyonel indeksleri arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Araştırmacılar takip ve tedavide tüm bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır (105).

Çağlar ve ark. çalışmasında, ESH ve CRP değerlerinin BASDAI skorlarıyla anlamlı ilişkisi bulunmuştur, BASDAI ile diğer aktivite parametrelerinden VAS skoru ve periferik eklem tutulumu ile ilişkili saptanmıştır (106).

CRP ile BASDAI ve ASDAS gibi hastalık aktivite ölçeklerinde ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi tersi sonuç bildiren araştırmalar da vardır. Sheehan ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada akut faz reaktanları (ESR, CRP, Orosomukoid, Alfa1 antitripsin) arasında pozitif korelasyon saptanırken; hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanları arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır (121). Benzer şekilde Khan ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek ESR veya CRP hastaların %75'inde rapor edilmiş ancak klinik hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabileceği belirtilmiştir (7).

Yıldırım K. ve arkadaşlarının AS li hastalarda yaptıkları çalışmada CRP'nin hastalık aktivitesini yansıtması yönünden ESH, haptoglobulin ve beta 2-mikroglobulinden daha değerli bir belirteç olduğunu ve BASDAI ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (122).

Akut faz reaktanları ile hastalık aktivite parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu yönündeki gözlemlere benzer olarak bizim çalışmamızda da ilk vizitte ESH ile BASDAI arasında çok hafif, ASDAS skoru ile orta düzeyde ilişki saptandı. CRP ile BASDAI arasındaki korelasyon ESH'dan daha iyi düzeydeydi. ASDAS ile benzer şekilde orta düzeyde korelasyon mevcuttu (Tablo 20). BASDAI/ASDAS aktif, inaktif hastalık olarak kategorizasyon yapıldığında, ilk ve son vizitte ESH yüksekliği olanlarda BASDAI >4 olarak belirlenen aktif hastalık durumu varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,157$, $r=0,757$). Ancak ilk vizitte ESH yüksekliği olan hastalarda, ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi oranı ve bunun tersi olarak, ESH normal olan hastalarda ASDAS inaktif hastalık oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer kategorizasyon CRP açısından analiz edildiğinde; CRP yüksekliği olan hastalarda, CRP değeri normal hasta grubuna göre, ASDAS çok yüksek hastalık aktivitesi skoru ve orta hastalık aktivitesi skoru anlamlı olarak daha yüksek; CRP normal olan hastalarda olmayanlara göre ASDAS inaktif hastalık oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde etkili yöntemlerden birinin VAS skorlaması olduğu kabul edilmektedir (65). Özellikle sabah tutukluğu ve ağrının değerlendirilmesinde VAS değerlidir. Çağlar ve ark. çalışmasında yüksek VAS değeri ve periferik tutulumu olanlarda hastalığın daha aktif seyredeceği ve daha agresif tedavi gerekliliği öngörülmüştür (106). Çalışmamızda VAS hekim skoru diğer VAS skorlarından daha düşüktü, VAS hekim ile diğer VAS skorları arasında hafif düzeyde ancak anlamlı bir korelasyon saptandı. Erkek ve kadın cinsiyet açısından VAS skorları ile herhangi bir ilişki saptanmadı.

Chen ve ark. yaptığı çalışma ESR, CRP ve hastalık süresinin AS hastalarında fiziksel hareketlilik (BASMI) ile daha yüksek korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, ESR, CRP ve hastalık süresi, zayıf fiziksel hareketlilik (BASMI) olan AS hastalarını ayırt ederken hastalık aktivitesi (BASDAI), fonksiyon

yeteneği (BASFI) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (123). Cansu ve ark.'nın çalışması ESR ve CRP'nin yüksek BASFI skorlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (124, 125). Bizim çalışmamızda akut faz yanıtları ile BASMI ve BASFI skorları arasında ilişki saptanmakla birlikte çarpıcı olarak yüksek nitelikte değildi. Çalışmamızda ilk vizitte ESH ile BASDAI, BASMI, BASFI arasında çok hafif ve hafif düzeyde, ASDAS ile orta düzeyde ilişki saptandı. Yine CRP ile BASDAI arasında iyi düzeyde, BASMI ve BASFI arasında hafif düzeyde, ASDAS ile orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

AS hastalık aktivitesiyle ilişkili en önemli faktörlerden birinin periferik eklem tutulumu olduğu bilinmektedir (126, 127). Akut faz reaktanları olan ESH ve CRP aksiyel eklem tutulumu olan AS'li hastalara oranla periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarla daha çok ilişkili bulunmuşlardır (1, 2, 128). Kennedy ve arkadaşları, AS'li hastalarda aktif periferik artrit tutulumu dışında laboratuvar ölçümlerinin normal sonuç vermekte olduğunu savunmuştur (119). Seçilmemiş bir hasta popülasyonunda, sadece spinal hastalığı olan hastalarda, ESR ve CRP sırasıyla % 45 ve % 38'inde artmışken, periferik artritli hastalarda bu oranlar sırasıyla % 62 ve % 61 bulunmuştur (2). Özgöçmen ve ark.'nın 2006'da yaptığı çalışmada ESH ve CRP periferik eklem tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak aktif hastalığı olanlarla inaktif AS hastaları arasında ESH ve CRP açısından anlamlı fark saptanmamıştır (91). Yapılan bir başka çalışmada ESH periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (129). Çalışmamızda 948 AS hastasında periferik eklem tutulumu sıklığını %34.8 saptadık. Literatürdekine benzer şekilde ESH yüksekliği olan hastalarda olmayanlara göre periferik artrit/artralji sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Benzer şekilde CRP yüksekliği olanlarda da periferik artrit sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Literatürdeki bazı yayınlar HLA-B27 pozitif AS hastalarında semptomların HLA-B27 negatif hastalara göre daha ciddi olduğunu savunmuş ve bunu da özellikle ESH, CRP'deki artış ile göstermişlerdir (130-132). Ancak Chung ve ark.'nın bir çalışmasında HLA-B27'si pozitif ve negatif olan spondiloartropatili hastalarda ESH ve CRP değerlendirilmiş ve HLA-B27'si pozitif olan hastalar ile ESH ve CRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (133).

Bizim çalışmamızda HLA B27'nin pozitif ya da negatif olması ile BASDAI aktif/inaktif hastalık skorları ve ASDAS inaktif hastalık, orta hastalık aktivitesi, yüksek hastalık aktivitesi, çok yüksek hastalık aktivitesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca CRP ve ESR ile HLA-B27 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçların, HLA-B27 bakılmamış hasta oranımızın yüksek olması nedeniyle dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda HLA B27 hastaların %25'inde pozitif, %10.5'inde negatif iken, %64.5 hastada sosyal güvenlik sistemi kaynaklı nedenlerden dolayı analiz edilememiştir.

Çalışmamızda Anti-TNF tedavi alanlarda herhangi bir zamanda ESR ve CRP yüksekliği saptanma olasılığı almayan gruba göre daha yüksek saptandı; ancak izlem boyunca anti-TNF alanlar ve almayanlarda 3. ve 6. ayda ESH ve CRP düzeylerinde azalma trendi gözlemlendi. Anti-TNF kullananlarda, son vizitteki NSAİİ skoru ile ters korelasyon mevcuttu. Bu durum anti-TNF alan grupta NSAİİ alma ihtiyacında azalma ile ilişkili olabilir. Bu sonuç aynı zamanda Dougadas ve arkadaşlarının yaptığı, etanercept kullanan grupta NSAİİ skorunda azalma saptadığı gözlemiyle de uyumludur (134).

Çalışmamızda ESH ve CRP yüksekliğinin fazla olması, AFR'lerin 3 aydan daha sık veya daha seyrek bakılması, eşzamanlı ESH ve CRP bakılmayan vakaların olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte bakılan ESH ve CRP yüksekliği özellikle anti-TNF alan hasta grubunda varolan enfeksiyon nedeni de olabilir. TÜRKİO veritabanının başlıca hedefi anti-TNF alan hastaların izlemi olup AS tanısı olan ve anti-TNF almayan hastalar da veritabanına dahil edilmektedir. Çalışmamızda AS tanısı olan hastaların üçte biri anti-TNF kullanmakta idi. Bu da ESH ve CRP yüksekliğinin nedenini açıklayabilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda genel literatürden farklı olarak hastaların uzun süreli akut faz yanıtı ölçümleri değerlendirilmiş ve izlem boyunca hastaların büyük çoğunluğunda CRP ve ESH yüksekliği tespit edilmiştir. ASDAS, hastalık aktivite skoru olarak, tüm parametrelerde olmasa da genel olarak BASDAI'den daha iyi bir performans göstermektedir. AS hastalarında hastalık aktivitesinin günlük pratikte değerlendirilmesinde ESH ve CRP halen en anlamlı belirteçlerdendir.



6.KAYNAKLAR

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(suppl 3):iii8-iii18.
2. Spoorenberg A, Van der Heijde D, De Klerk E, Dougados M, De Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):980-4.
3. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(11):1484-90.
4. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):971-4.
5. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):966-70.
6. Claushuis T, De Vries M, Van der Weijden M, Visman I, Nurmohamed M, Twisk J, et al. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):159-65.
7. Khan MA, Kushner I. Diagnosis of ankylosing spondylitis. *Progress in Clinical Rheumatology*. 1984;1:145-78.
8. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the

classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatology*. 1991;34(10):1218-27.

9. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):401-17.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 1988;31(3):315-24.
11. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1998;24(4):663-76.
12. Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(2):221.
13. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
14. Feldtkeller E, Khan M, 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. *Rheumatology international*. 2003;23(2):61-6.
15. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, Pehlivan Y, Onat AM, Kisacik B, et al. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(10):1996-9.
16. Khan M, Khan M, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *The Journal of Rheumatology*. 1981;8(1):86-90.

17. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(3):174-6.
18. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Medical history*. 1980;24(1):60.
19. Strumpell A. Observations on chronic-ankylosing inflammation of the vertebrae and hip joints. *Clinical orthopaedics and related research*. 1971;74:4-6.
20. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1962;13:291.
21. Bennett PH, Wood PH. Population studies of the rheumatic diseases(Proceedings of the 3 rd International symposium). 1968.
22. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1984;27(4):361-8.
23. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52(4):1000-8.
24. ÇALIŞ M, ÖZGÖÇMEN S. Ankilozan Spondilit ve Erken Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2011;4(1):16-22.
25. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009.
26. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis & Rheumatology*. 2013;65(3):543-51.

27. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatology*. 1998;41(1):58-67.
28. Arasil T, Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Ankilozan Spondilit. 2000;1577-91.
29. 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. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):305-9.
30. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York; 2008.
31. Feltkamp T, Mardjuadi A, Huang F, Chou C-T. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(4):285-90.
32. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(12):2667-73.
33. COŞAN F, GÜL A. Ankilozan Spondilit Patogenezi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(25):13-9.
34. Mehra NK. *The HLA complex in biology and medicine: a resource book*: Boydell & Brewer Ltd; 2010.
35. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioğlu E, Yorgancıoğlu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(2):211-5.
36. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Current rheumatology reports*. 2010;12(5):311-7.

37. Kihlström E, Grönberg A, Bengtsson A. Immunoblot analysis of antibody response to *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1989;18(6):377-83.
38. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(6):534-7.
39. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1995;38(4):499-505.
40. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(7):910-5.
41. 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 & Rheumatology*. 2006;54(2):569-78.
42. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(4):244-50.
43. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994;12(1):17-22.

44. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(5):659-63.
45. Battistone M, Manaster B, Reda D, Clegg D, editors. Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies-Analysis of data from a large multicenter cohort. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*; 1997: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
46. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *The American journal of the medical sciences*. 1998;316(4):234-8.
47. Mercieca C, Landewe R, Borg A. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 2012;1:255-75.
48. Sarpel T, Şahin G, Güzel R. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der*. 1996;2(4):247-9.
49. Linden S, Heijde. Ankylosing Spondylitis. *Kelley's Textbook of Rheumatology* (Eds) Ruddy,S, Haris,ED, Sledge,CB, Sixth Edition, . 2001;Volume 2:1039-53.
50. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman J, Jimenez-Gil F, Gamez-Nava J, Gonzalez-Lopez L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(11):2120-5.
51. Özdolap Ş, Sarıkaya S, Akdağ B, AD PÜTFB. ANKİLOZAN SPONDİLİTTE HASTALIK AKTİVİTESİ VE SÜRESİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ.
52. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):955-9.

53. ÖZDAL PÇ. Ön Üveitler. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology Special Topics*. 2008;1(2):27-37.
54. Özgöçmen S. *Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler* Veri Medikal Yayıncılık. 2008:145-213.
55. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clinical rheumatology*. 2004;23(2):123-8.
56. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(5):342-5.
57. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;annrheumdis-2013-203582.
58. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):511-5.
59. Vilar M, Cury S, Ferraz M, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(1):19-23.
60. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(5):912-5.
61. Edmunds L, Elswood J, Kennedy L, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(5):696-8.

62. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):496-502.
63. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international*. 2005;25(4):280-4.
64. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the bath ankylosing spondylitis and dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatology international*. 2005;25(8):612-8.
65. Downie W, Leatham P, Rhind V, Wright V, Branco J, Anderson J. Studies with pain rating scales. *Annals of the rheumatic diseases*. 1978;37(4):378-81.
66. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21(9):1694-8.
67. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):20-6.
68. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis & Rheumatology*. 1998;41(12):2263-70.
69. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
70. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy L, O'hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2281-5.

71. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):302-7.
72. Haywood K, Garratt A, Dawes P. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology*. 2005;44(5):577-86.
73. Vilela EG, da Gama Torres HO, de Abreu Ferrari MdL, da Cunha AS, Martins FP, Andrade MM. Citation of This Article Corresponding Author of This Article Keywords for Related Literature of This Article Article-Type of This Article Open-Access Policy of This Article. *World J Gastroenterol*. 2012;18(9):872-81.
74. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(1):18-24.
75. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(4):R127.
76. Dougados M, Paternotte S, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(2):249-51.
77. Reveille JD. HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *The American journal of the medical sciences*. 1998;316(4):239-49.
78. turgay m. Romatolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri. *ankara universitesi tip fakultesi romatoloji kitabı*. 2014:28-37.
79. YÜCEL AE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı.

80. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1994;8(3):513-30.
81. Moore RE. *Immunochemical Methods*. Kenneth D. McClatchey. *Clinical Laboratory Medicine*. 2003:213-59.
82. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
83. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004;34(4):423-6.
84. Garcia-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski J. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *European heart journal*. 2000;21(19):1598-606.
85. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry*. 2001;47(3):426-30.
86. Fröhlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clinical Chemistry*. 2002;48(3):575-7.
87. MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, Pepys MB. Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid a protein: a comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clinical Chemistry*. 2004;50(1):130-4.
88. Szalai A, McCrory M, Cooper G, Wu J, Kimberly R. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes and immunity*. 2002;3(1):14.

89. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016.
90. KABASAKAL Y. CLINICAL FINDINGS and DIAGNOSIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology*. 2007;3(25):20.
91. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):249-53.
92. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan M, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(5):535-43.
93. Khan M. Ankylosing Spondylitis: Clinical features *Rheumatology*. London.
94. Çeliker R. Ankilozan Spondilit: Klinik özellikleri. *Romatizma*. 2000;15(1):15-21.
95. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(2):282-98.
96. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):442-52.
97. Braun Jv, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):896-904.

98. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1241-8.
99. Van der Heijde D, Landewe 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 & Rheumatology*. 2008;58(5):1324-31.
100. Heijde Dvd, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, Tubergen Av, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;58(10):3063-70.
101. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(4):347-53.
102. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology*. 2005;44(12):1525-30.
103. Lin T-t, Lu J, Qi C-y, Yuan L, Li X-l, Xia L-p, et al. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity. *Clinical and experimental medicine*. 2015;15(2):227-31.
104. Bodur H, Ataman Ş, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2008;27(9):1119-25.
105. Dr. Özer BURNAZ (1) DEA, Dr. Nil ÇAGLAR (3), Dr. Şule TÜTÜN (4),, Dr. Gül Tuğba ÖRNEK (3) DGKVA. Ankilozan Spondilitli Hastaların Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları ile Hastalık Aktivite ve Fonksiyonel Durumları Arasındaki İlişki. *Istanbul Tıp Dergisi* 2008:1 ; 2008:64-6.

106. Çağlar NS, Burnaz Ö, Akın T, Özgönenel L, Çetin E, Aytekin E, et al. Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler Ve Medikal Tedaviler. 2011.
107. Başkan BM, Sivas F, İnal EE, Duran S, Elverici E, Özorun K, et al. Comparison of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index and the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine score in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(1):65.
108. Laurent M, Panayi G. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):524-8.
109. Edward D. Harris J, Ralph C. Budd. . Ankilozan Spondilit. *Kelley's textbook of rheumatology* 2006;7.Baskı: No:2 1131-32.
110. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;60(3):717-27.
111. Turina MC, Yeremenko N, van Gaalen F, van Oosterhout M, Berg IJ, Ramonda R, et al. Serum inflammatory biomarkers fail to identify early axial spondyloarthritis: results from the SpondyloArthritis caught early (SPACE) cohort. *RMD open*. 2017;3(1):e000319.
112. Navarro-Compán V, Van Der Heijde D, Combe B, Cosson C, Van Gaalen FA. Value of high-sensitivity C-reactive protein for classification of early axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013:annrheumdis-2012-202504.
113. Inman R, Sieper J. *Oxford textbook of axial spondyloarthritis*: Oxford University Press; 2016.
114. Oldroyd J, Schachna L, Buchbinder R, Staples M, Murphy B, Bond M, et al. Ankylosing spondylitis patients commencing biologic therapy have high

baseline levels of comorbidity: a report from the Australian rheumatology association database. *International journal of rheumatology*. 2009;2009.

115. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years9 surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):2002-8.
116. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, Chroust K, Buresova L, Mann H, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):958-63.
117. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones EA, Kay L, Keat A, Meldrum KT, et al. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):347.
118. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis & Rheumatology*. 2013;65(12):3096-106.
119. Fafá BP, Louzada-Junior P, Titton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clinical rheumatology*. 2015;34(5):921-7.
120. Yanık B, Gürsel YK, Kutlay Ş, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clinical rheumatology*. 2005;24(1):41-7.

121. Sheehan N, Slavin B, Donovan M, Mount J, Mathews J. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 1986;25(2):171-4.
122. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoglu MA, Ugur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *Southern medical journal*. 2004;97(4):350-4.
123. Chen C-H, Chen H-A, Liao H-T, Liu C-H, Tsai C-Y, Chou C-T. The clinical usefulness of ESR, CRP, and disease duration in ankylosing spondylitis: the product of these acute-phase reactants and disease duration is associated with patient's poor physical mobility. *Rheumatology international*. 2015;35(7):1263-7.
124. Cansu DÜ, Çalışır C, Yavaş US, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2011;30(4):557-62.
125. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(2):316-20.
126. Dalyan M, Guner A, Tuncer S, Bilgic A, Arasil T. Disability in ankylosing spondylitis. *Disability and rehabilitation*. 1999;21(2):74-9.
127. Claudepierre P, Sibilia J, Roudot-Thoraval F, Flipo R, Wendling D, Goupille P, et al. Factors linked to disease activity in a French cohort of patients with spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(10):1927-31.
128. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2003;2:1161-81.
129. Rosenbaum J. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1992;18(1):143-51.

130. Linssen A. B27 disease versus B27 disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1990;19(sup87):111-9.
131. Khan M, Kushner I, Braun W, Zachary A, Steinberg A. HLA—B27 Homozygosity in Ankylosing Spondylitis: Relationship to Risk and Severity. *HLA*. 1978;11(5):434-8.
132. Saraux A, de Saint-Pierre V, Baron D, Valls I, Koreichi D, Youinou P, et al. The HLA B27 antigen-spondylarthropathy association. Impact on clinical expression. *Revue du rhumatisme (English ed)*. 1995;62(7-8):487-91.
133. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D, D'Agostino M-A, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(11):1930-6.
134. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeffer T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(6):481.