



Tıp Fakültesi

**TC. MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİNİN
RADYOGRAFİK HASARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. FIRAT BALUKEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018





Tıp Fakültesi

TC. MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA
İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİNİN
RADYOGRAFİK HASARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. FIRAT BALUKEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Pamir Atagündüz

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	5
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	9
KISALTMALAR	11
TABLolar	12
ŞEKİLLER	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Spondiloartrit Kavramı	16
2.1.1. Tanım ve sınıflandırma	16
2.1.2. Etiyopatogenez ve genetik	19
2.1.3. Epidemiyoloji	20
2.1.4. Laboratuvar	21
2.1.5. Görüntüleme	22
2.1.6. Klinik Seyir, izlem ve tedavi	25
2.2. Aksiyal Spondiloartrit	27
2.3. Non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit	29
2.4. Spondiloartrit ve İBH Birlikteliği	31
2.4.1. Spondiloartrit ve İBH ilişkisi	31
2.4.2. Ortak etiyopatogenetik mekanizmalar	31
2.4.3. İBH seyrinde görülen artrit tipleri	32
2.4. Aksiyal Spondiloartritlerde Radyografik Hasar ve Progresyon ...	36
2.5. BASRI	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Seçimi	42
3.2. Çalışma Tasarımı	42
3.3. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	45
4.2. BASRI Skorlarının İstatistiksel Analizi	53
4.2.1. SpA alt tipine göre vaka kontrol analiz sonuçları	54
4.3. Korelasyon Testleri Sonuçları	56
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. BEYAN.....	74
10. ETİK KURUL ONAY YAZISI.....	75

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösteren, bütün soru ve sorunlarımda içtenlikle yardımcı olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. M. Pamir Atagündüz'e, çalışmanın tamamlanması için değerli katkılarını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Özlen Atuğ'a teşekkürü borç bilir, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, akademik vizyonu ve hekimlik pratiği ile bana yol gösterici ve destekleyici olan başta Prof. Dr. İshak Çetin Özener ve Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli olmak üzere İç Hastalıkları Anabilimdalı'nın bütün öğretim görevlilerine teşekkürü borç bilir şükranlarımı sunarım.

Henüz tıp öğrencisiyken önce İyi Hekimlik becerilerini, sonra İç Hastalıkları pratiğini özveriyle öğreten, İç hastalıkları uzmanlık eğitimini seçmemde büyük katkısı olan, uzmanlık eğitimi sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöven'e minnettarlığımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, bu çalışmanın gerçekleşmesine büyük katkıları olan eşkıdemlilerim Dr. İlkay Ergenç, Dr. Arash Turan başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Karşılaştığım bütün zorluklarda her zaman büyük fedakarlıkla yanımda olan, çekinmeden yardım elini uzatan ailem kadar sevdiğim meslektaşlarım Dr. Özgür Atmaca, Dr. Sena Güler ve Dr. Elif Demirören'e gönülden teşekkür ederim.

Büyük fedakarlık ve özveriyle beni bugünlere getiren, her an desteklerini yanımda hissettiğim, sonsuz sevgi kaynağım başta babam Mehmet ve annem Leyla Baluken olmak üzere bütün aileme hayatıma kattıkları güzellikleri için gönülden teşekkür ederim.

Mart 2018

Dr. Fırat Baluken

ÖZET

Amaç

Spondiloartrit grubu hastalıklar ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı nedeni bilinmeyen, kronik, birlikte görülebilen, ortak patogeneze ve genetik yatkınlığı bulunan iki hastalık grubudur. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı seyrinde yaklaşık olarak %20 oranında spondiloartrit görülmektedir. SpA hastalarında aksiyal eklemlerde görülen inflamasyona sekonder bulgular konvansiyonel radyografiler ile tespit edilebilir ve radyografik hasar olarak adlandırılır. Hastalığın seyri ve tedavi sürecinde radyografik hasarın tespiti ve takibi önemlidir. SpA ve İBH'nin birlikteliği sırasında izlenen intestinal inflamasyonun radyografik hasarın şiddeti üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi bu çalışmanın amacıdır.

Gereç ve Yöntem

Vaka grubu hastalar, Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniğinden İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile takipli ve beraberinde Aksiyal Spondiloartrit tanısı olan 33 hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak, Marmara Üniversitesi Romatoloji Polikliniği takipli Aksiyal Spondiloartrit tanısı olup beraberinde İBH tanısı olmayan, radyografik hasarın düzeyi üzerine etkili olduğu daha önce literatürde bildirilmiş; Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı, HLA-B27 ve tedavi gibi parametreler açısından birebir eşleştirilen 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki grupta yer alan hastaların tamamı ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis International Society)'ın Aksiyal Spondiloartrit sınıflandırma kriterleri karşılamaktaydı. Vaka ve kontrol gruplarının antero-posterior sakroiliak, lateral / ve antero-posterior planlarda servikal ve lomber direkt grafileri, bir şiddet parametresi olan BASRI (The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) skorum sistemi ile değerlendirildi. BASRI skorları T test, non-parametrik Mann Whitney U ve

Spearman korelasyon testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlı p değeri <0.05 kabul edildi.

Bulgular:

Vaka grubunda 17'si kadın ve ortalama yaşları $43,06 \pm 8,3$ olan 33 hasta, kontrol grubunda ise 17'si kadın ve ortalama yaşları $43,58 \pm 8,0$ olan 33 hasta yer almaktaydı. Vaka grubunda Aksiyal Spondiloartrit hastalık süresi ortalaması 14,18 (Min:3 ve maks:33) iken kontrol grubunda 13,64 (Min:4 ve maks: 27) olarak saptandı. Her iki grupta da hastaların 19'unun sigara kullanım öyküsünün 3yıl/paket veya daha az olduğu, 14'nün ise 3yıl/paketten daha uzun olduğu görüldü. Vaka grubunun %39,4'ünü kontrol grubunun ise %54,5'ini HLA-B27 testi pozitif olan hastalar oluşturmuyordu. Literatürde radyografik hasar üzerine etkili tek tedavi tipinin biyolojik ajanlarla tümör nekrozis faktöre karşı yapılan ilaç tedavisi olduğu bildirildiğinden, hastalar bu ilaç grubu ile tedavi edilmesine göre sınıflandı, ilaç kullanım süreleri benzer olacak şekilde vaka ve kontrol grubu hastalar eşleştirildi. Vaka grubunda hastaların %54,5'i biyolojik grubu ilaç kullanmış veya kullanıyor iken kontrol grubunda bu oran %57,6 olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubunda demografik ve klinik parametreler açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Vaka grubunda; Yirmi bir hastanın SpA alt tipi olarak radyografik Aksiyal Spondiloartrit (klasik Ankilozan Spondilit) ve 12 hastanın non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit, kontrol grubunda; Yirmi hastanın Aksiyal Spondiloartrit (klasik Ankilozan Spondilit) ve 13 hastanın da non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit hastası olduğu saptandı. BASRI sakroiliak ortalaması; vaka grubunda $2,67 \pm 0,81$ iken, kontrol grubunda $3,06 \pm 0,93$, BASRI total ortalaması; vaka grubunda $3,76 \pm 2,26$ iken, kontrol grubunda $4,94 \pm 2,9$ olarak belirlendi. Tüm grupta vaka ve kontrol grubu arasında BASRI total, sakroiliak ve de tek tek omurga bölgelerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. SpA alt tipi klasik AS olan hastalarda: BASRI sakroiliak ortalaması; vaka grubunda $2,86 \pm 0,78$, kontrol grubunda $3,75 \pm 0,44$ BASRI total ortalaması; vaka grubunda $4,19 \pm 2,4$, kontrol grubunda $6,75 \pm 2,51$ olarak bulundu. Bu grupta BASRI sakroiliak, servikal ve total skorları İBH tanısı olmayan

ankilozan spondilit hastalarında (kontrol grubu) anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. (p değeri sırasıyla 0,00-0,045-0,002) Vaka grubunda inflamatuvar barsak hastalığı ve spondiloartrit birlikte geçen süre ile BASRI skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç:

Bulgularımız İBH-Aksiyal Spondiloartrit birlikteliğinde özellikle klasik AS grubunda radyografik hasar şiddetinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuç “Enteropatik artrit” in aksiyal tutulumu olarak adlandırılan İBH ilişkili AS’nin izole AS’ den daha hafif radyografik hasara neden olan farklı seyirli bir hastalık olabileceği gibi kronik intestinal inflamasyonun SpA’da yeni kemik oluşumunu baskılıyor olabileceğini de düşündürmektedir.

SUMMARY

Objective: Inflammatory Bowel Disease and Spondylarthropathies share common pathogenesis and genetic predisposition and are chronic, inflammatory diseases of unknown etiology. Approximately 20% of inflammatory bowel disease patients experience articular symptoms of enteropathic arthritis. Radiographic damage of axial involvement characterized by new bone formation is documented by the syndesmophyte formation detected by plain radiographs of the spine. The aim of this study is to assess the effect of intestinal inflammation on the severity of radiographic damage in the course of enteropathic arthritis.

Materials and Methods

A total of 66 patients fulfilling the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial SpA were included to the study. Thirtythree patients with IBD and axial SpA under routine follow-up at the gastroenterology outpatient clinics of the Marmara University constituted the case group. Thirtythree axial SpA patients followed at the rheumatology outpatient clinics of the same institution were matched for the following factors that affect the radiographic damage; Age, sex, period of disease, smoking and HLA-B27 status, and treatment. BASRI scoring was applied using standard lateral radiographs of the cervical spine, lateral and anteroposterior radiographs of the lumbar spine and the sacroiliac joint.

Results

After analyzing the medical records of 2087 IBD patients under follow-up, 33 patients with axial SpA (mean age $43,06 \pm 8,3$ years, 17 women) were identified and constituted the case group. In the matched control group there were 33 axial SpA patients with a mean age of $43,58 \pm 8,0$ years, of whom 17 were female. In the case group mean disease duration of axial involvement

was 14,18 (min:3 max:33) years. In the control group mean duration of axial disease was 13,64 (min:4 max:27) years. Both, in case and the control groups 19 patients had a short history of smoking or no smoking at all (fewer than 3 packet-years) , and 14 patients had a history of longer than 3 packet-years of smoking. HLA-B27 test results were positive in the %39,4 of the patients of case group and %54,5 of of the patients of control group. Treatment history with biologics was present in 54,5% of patients in the case group and 57,6% of the patients in the control group. In the case group, 21 patients fulfilled the mNY criteria (Classic AS) and 12 patients were classified as non radiographic axial SpA patients. In the control group 20 patients fulfilled the mNY criteria (Classic AS) and 13 patients were classified as non radiographic axial SpA patients. Mean BASRI sacroiliac score was $2,67 \pm 0,81$ in the case group and $3,06 \pm 0,93$ in the control group. Mean BASRI total score was $3,76 \pm 2,26$ in the case group and $4,94 \pm 2,9$ in the control group. There was no statistically significant difference in total-, sacroiliac- and cervical and lomber BASRI scores between the study groups. In patients with classic AS, mean BASRI sacroiliac score was $2,86 \pm 0,78$ in the case group and $3,75 \pm 0,44$ in the control group. Mean BASRI total score was $4,19 \pm 2,4$ in the case group and $6,75 \pm 2,51$ in the control group. And total-, sacroiliac-, cervical BASRI scores differed significantly between case and control group patiens. (p values: 0.002-0,00 an 0,045, respectively). In the case group, a correlation between the duration of IBD and BASRI scores could not be established.

Conclusion

Our findings indicate that in patients with IBD and axial SpA, the severity of radiographic damage is lower when compared to patients with isolated AS. These findings may suggest that the axial type of "enteropathic arthritis", may be a distinctive disease that causes milder radiographic progression than isolated AS, or that new bone formation is suppressed by chronic gut inflammation in the course of the same disease.

SİMGE ve KISALTMALAR

SpA: Spondiloartropati

AS: Ankilozan Spondilit

axSpA: Aksiyal Spondiloartrit

nr-axSpA: Non radyografik Aksiyal Spondiloartrit

pSpA: Periferik Spondiloartrit

PsA: Psöriyatrik Artrit

ReA: Reaktif Artrit

EpA : Enteropatik artrit

mNY: Modifiye New York

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society

ESSG: European Spondyloarthropathy Study Group

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

CRP: C reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Anti-TNF: Anti-Tümör Nekrozis Faktör

GESPIC: German Spondyloarthritis Inception Cohort

BASRI: The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

mSASSS: modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

SASSS: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

OASIS: Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study

REGISPONSER: The Spanish Registry of Spondyloarthritis

ORT: Ortalama

SS: Standart Sapma

ASDAS: Ankilozan Spondylitis Disease Activity Score

BASFİ: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

TABLÖLAR

Tablo 1. İnflamatuvar bel ağrısı tanısında kullanılan ölçütler

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri

Tablo 3. Direk grafi ile saptanabilen sakroiliak eklem değışiklikleri ve sakroiliit evreleri

Tablo 4. ASAS Aksiyal SpA sınıflandırma kriterleri

Tablo 5. BASRI ile sakroiliak ve vertebra skorlanması

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu hastalık süreleri

Tablo 7. axSpA tedavi tipi dağılım yüzdeleri

Tablo 8. SpA tipi dağılım yüzdeleri

Tablo 9.1 Ortalama sigara kullanımı (paket-yıl)

Tablo 9.2 Sigara kullanımı yüzdeleri

Tablo 10. HLA-B27 dağılım Yüzdeleri

Tablo 11. axSpA ile birlikte İBH' sı olan hastaların İBH tipine göre dağılımı

Tablo 12. axSpA ve İBH birlikte bulunan hastalarının hangi hastalığın daha önce başladığının yüzdeleri

Tablo 13. Vaka ve kontrol grubunda T test ile ortalamaların karşılaştırılması

Tablo 14. AS grubunun klinik ve demografik özellikleri

Tablo 15. AS grubu hastaların vaka ve kontrol grubunda BASRI skorlarının karşılaştırılması

Tablo 16. AS grubu hastaların vaka ve kontrol gruplarında non-parametrik Mann Whitney U test (parametrik olmayan test medyan karşılaştırması) ile BASRI skorlarının değerlendirmesi

Tablo 17. AS olan vaka grubunda İBH ile SpA'nın birlikte süresinin BASRI skorlarına etkisinin Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmesi

Tablo 18. nr-axSpA olan vaka grubunda İBH ile SpA birlikte geçen sürenin BASRI skorlarına etkisinin Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Omurgada sindezmozitler

Şekil 2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında etiopatogenez

Şekil 3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve SpA' da ortak patogenez

Şekil 4. Vaka ve kontrol hasta grupları akış diyagramı

Şekil 5. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Şekil 6. axSpA tedavi tipi dağılım şeması

Şekil 7. Sigara kullanımı (Paket-Yıl) dağılım şeması

Şekil 8. Sigara kullanımının kategorize edildikten sonra dağılım şeması

Şekil 9. Vaka ve kontrol grubunun SpA alt tipleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit grubu hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeni bilinmeyen, kronik ve birlikte görülebilen klinik ve laboratuvar açıdan benzerlik gösteren iki hastalık grubudur. Her iki hastalık grubunda da, yeni tedavi ajanlarının kullanımı ile birlikte, literatür bilgileri hızla güncellenmekte ve değişmektedir. Literatürde yer alan geniş bilgi birikimine rağmen patogenezi, klinik belirti ve bulguların ve tedavi sürecinin daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İBH ve SpA birlikteliği bulunan hastalarda gastrointestinal sistem ve eklem bölgelerinde var olan inflamasyonun birbiri ile ilişkisini açıklamaya yönelik çok sayıda etiyopatogenetik hipotez ileri sürülmüştür.⁴² Öne sürülen önemli bir hipotez eş zamanlı gelişen inflamasyonun ortak genetik ve çevresel mekanizmalara bağlı olabileceğini ve bir diğer hipotez de mukozal bariyerinin bozulmasından dolayı gastrointestinal inflamasyonun eklem bölgelerine yayılımının mümkün olabileceğini savunmaktadır.⁴²

Eklemlerde oluşan inflamasyonun hastalığın seyri ile birlikte eklem hasarına sebep olabileceği bilinmektedir.⁴⁵ Aksiyal spondiloartrit (axSpA) hastalarında varolan inflamasyon zamanla sakroiliak eklem ve vertebrada erozyon, skleroz, vertebrada kareleşme, yeni kemik oluşumuna (sindezmoz) ve takibinde vertebraların tam ankilozuna neden olmaktadır.⁴⁵ Önce konvansiyonel radyografik görüntülemeler ve daha sonra da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak sakroiliak eklem hasarının saptanmasında kullanılmıştır.

Hastalığın radyografik progresyonunun izlenmesi, hastalık şiddetinin belirlenmesi ve tedavi planında oldukça önemlidir. ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) grubu axSpA hastalarında en az 2 yıl aralıklar ile yapılacak olan direkt grafi değerlendirmelerinin radyografik hasar progresyonunun takibinde kullanılmasını önermiştir.⁴³ Radyografik progresyonun takibi için çok sayıda skrolama sistemi oluşturulmuş ve her bir skrolama sisteminin uygulanabilirliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.

Bu skorlama sistemlerinden sık kullanılanları; SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) ve BASRI (The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) olarak bildirilmektedir.

Güncel literatürde, hasarın değişimi ve progresyonunun takibi açısından en hassas yöntemin mSASSS olduğunu, hasarın şiddetinin tespit edilmesi ve kesitsel çalışmalarda kullanılması açısından da en kolay uygulanabilir, hızlı ve özellikle hassas yöntemin BASRI olduğunu bildirilmektedir.⁴⁴ Radyografik hasar şiddetinin belirlenmesinden sonra akla gelen bir diğer önemli soru radyografik hasarın şiddetine etki eden faktörlerin neler olduğudur. Literatürde bu faktörlerin erkek cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı, HLA-B27 testi pozitifliği ve anti-TNF ilaçlar ile tedavi ihtiyacı olduğu bildirilmektedir.^{38 45 46 48} Aksiyal Spondiloartrit ve İBH birlikteliğinde, diğer bir deyişle uzun süreli ve sürekli bir inflamasyon örneği olan gastrointestinal inflamasyonun varlığının, aksiyal eklemlerdeki inflamasyona bağlı gelişen radyografik hasarın şiddetine olan etkisine dair bilgi ise literatürde kısıtlıdır.

Retrospektif ve tanımlayıcı dizayna sahip bu çalışmanın amacı, aksiyal spondilartrit hastaları ile radyografik progresyona etkili olduğu daha önce literatürde bildirilmiş olan; Yaş, cinsiyet hastalık süresi, sigara kullanımı, tedavi tipi, HLA-B27 gibi parametrelerin her biri için birebir eşleştirilmiş aksiyal tutulumlu SpA hastaları ile axSpA ve İBH birlikteliği olan hastaların radyografik hasar şiddetinin, BASRI skorlama sistemi kullanılarak karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTRİT KAVRAMI

2.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Spondiloartrit (SpA) kavramı; kronik, nedeni bilinmeyen, birbiri ile ortak genetik ve klinik özellikler gösteren fakat fenotip olarak birbirinden farklı reaktif artrit (ReA), psöriatikartrit (PsA), enteropatik artrit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili artrit (EpA), farklılaşmamış SpA, Juvenil SpA ve ankilozan spondiliti (AS) içeren heterogen bir grup hastalığı tanımlar. Aksiyal/periferik tutulumuna ve eklem-dışı bulguların varlığına göre alt gruplara ayrılabilir.¹

Aksiyal SpA; Ankilozan Spondilit (tanısal anlamda yeterli derecede radyografik sakroiliit varlığı) ve non-radyografik aksiyal spondiloartritleri içerir. Periferik spondiloartrit ise artrit, entezit ve daktilit ile karakterizedir.¹

Spondiloartropatilerin en önemli ortak klinik özelliği, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlanma yeri olan entezis bölgelerinde inflamasyonun bulunması yani entezit ya da entezopatidir. Bu hastalıkların klinik ve radyolojik bulgularının tamamının hastalığın başlangıç döneminde görülememesinden dolayı hastalığın tanısını koymak her zaman çok kolay olmayabilir.

Bu hastaların farklı eklem dışı tutulumları da olabilir. Eklem dışı tutulumlar akut anterior üveit, endokardit, psöriyazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak görülür.¹ Bu hasta grubun büyük çoğunluğunda çok önemli bir aile öyküsü olduğu ve HLA-B27 ile yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir.⁸

SpA grubu hastalıkların en önemli ve sık görülen klinik bulgusu inflamatuvar bel ağrısıdır. Toplum kökenli çalışmalarda inflamatuvar bel ağrısı sıklığı %5-8 arasında değişen rakamlarda bildirilmiştir.²

Rudwaleit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kronik bel ağrısı olan bir hastada aksiyal SpA olma olasılığı yaklaşık %5'dir. Bu hastada inflamatuvar bel ağrısı var ise bu olasılık %14'e kadar çıkmaktadır. İnflamatuvar bel ağrısı yoksa olasılık %2'nin altına düşmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı olan bir hastada %86 SpA hastalık grubundan herhangi birine rastlanmasa da yaygın görüşlere göre inflamavutar tipte bel ağrısı tarifleyen hastalarda SpA grubu hastalıklar sorgulanmalı ve aranmalıdır.³

İnflamatuvar bel ağrısı farklı kriterlere göre sınıflanmış olsa da genel kabul 40 yaş altında başlayan, 3 aydan uzun süren, sabah tutukluğu ile birlikte görülen egzersizle azalıp istirahat ile düzelen bel ağrısı olduğu yönündedir.

Tablo 1. İnflamatuvar Bel Ağrısı tanısında kullanılan ölçütler

Calin Kriterleri*	Berlin Kriterleri**	ASAS Kriterleri***
Başlama yaşı <40 3 aydan uzun süre Sinsi başlangıç Sabah tutukluğu Egzersiz ile iyileşme *4/5 kriter gerekir	Sabah sertliği >30 dk Egzersiz ile düzelme, İstirahatle düzelmeme Ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma Gezici gluteal ağrı **2/4 kriter gerekir	Başlama yaşı <40 Sinsi başlangıç Gece ağrısı (Kalkmakla düzelme) Egzersizle düzelme İstirahatle düzelme ***4/5 kriter gerekir
ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society		

Bu grup hastalığın prototipi olan Ankilozan Spondilitin sınıflaması için 1984'te modifiye New York kriterleri belirlenmiş ve son dönemlere kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ankilozan Spondilitin SpA grubunun tamamını yansıtmamasından dolayı 1990 yılında yayınlanan AMOR kriterleri sonrasında Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu [European Spondyloarthritis

Study Group (ESSG)] kriterleri ve son dönemde de ASAS grubu (Assessment of SpondyloArthritis International Society) tarafından aksiyal ve periferik spondiloartrit kriterleri oluşturulmuştur.⁴⁻⁶

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri

Klinik Kriterler
1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
Radyolojik Kriterler
4. İki taraflı evre 2 ve üzeri sakroiliit
5. Tek yanlı evre 3 ve üzeri sakroiliit
Bir klinik ve bir radyolojik kriter varsa kesin Ankilozan Spondilit
<i>*van der Linden S, et al 1984</i>

Modifiye New York, AMOR ve ESSG kriterlerinde sakroilitinin tespiti için konvansiyonel radyografi kullanılmıştır. Bu kriterlere göre Ankilozan Spondilit tanısı için bilateral evre 2 sakroiliit ya da en az unilateral evre 3 sakroiliit görülmesi gerekmektedir. Diğer taraftan inflamatuvar bel ağrısının başlangıcından radyografik sakroiliit saptanmasına kadar ortalama 6-8 yıl geçtiği bilinmektedir.³

Klinik bulguların ortaya çıkmaya başladığı ancak henüz konvansiyonel radyografi ile tanının konulamadığı bu dönem önce “pre-radyografik evre” veya “non-radyografik evre” olarak isimlendirilmiştir.

AMOR/ESSG kriterlerinin oluşum sürecinden sonra manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaya başlanmış ve SpA tanı kriterleri içerisinde sakroiliak eklemin manyetik rezonans görüntülemesinin yer alması gerektiği

üzerine ASAS grubu fikir birliğine varmıştır. ASAS grubunun çalışmaları sonucunda Aksiyal SpA (axSpA) kavramı tanımlanmıştır.⁶

Aksiyal SpA kavramını tanımlayan ASAS kriterlerinin ilki kronik bel ağrısının bulunması (3 aydan uzun süreli bel ağrısı), ikincisi şikayetlerin 45 yaşından önce başlamasıdır. Aksiyal SpA içerisinde bir klinik kol ve bir de görüntüleme kolu bulunmaktadır. Klinik kolda HLAB27 pozitifliği eşliğinde en az iki SpA bulgusu bulunmalıdır. Bu kriterlerde klinik bulgular ve öykünün yanı sıra, genetik temel (aile öyküsü ve HLAB27), tedaviye cevap da bulunmaktadır. Diğer SpA kriterlerinden farklı olarak normalden yüksek CRP düzeyi de kriterler içerisinde yer almaktadır. Aksiyal SpA'nın radyografi kolunda konvansiyonel radyografi ve/veya MRG' de saptanan sakroiliit yer almaktadır. ASAS kriterlerinin 45 yaşının altında kronik bel ağrısı olan hastalarda aksiyal SpA saptama hassasiyeti %82,9 ve özgünlüğü %84,4 olarak bulunmuştur.⁶

2.1.2. Etiyopatogenez ve Genetik

Bu hastalık grubunun etiyolojisi tam olarak bilinmese de özellikle son yıllarda hastalıkla ilgili araştırmaların artması, hastalığın oluşmasında çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin olduğunu ortaya koymuştur.

SpA'nın prototipi olarak değerlendirilen Ankilozan Spondilit ile MHC Sınıf I (Major Histocompatibility Complex) üyesi olan HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.⁷ AS'li hastalarda genel topluma göre daha fazla oranda HLA-B27 pozitifliği görülmüştür. Özellikle Kuzey Avrupa ülkeleri ve Alman ırkında AS' li hastaların yaklaşık olarak %90'ında pozitiflik saptanmıştır. Orta Doğu ülkelerinde %25-75 arasında HLA-B27 pozitifliği bildirilirken, Afrika ve Asyalı AS' li hastaların büyük çoğunluğunun HLA-B27 oldukları bildirilmiştir.⁸

HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolü henüz net olarak bilinmemekle beraber AS gelişiminde üç farklı mekanizma ile rol oynadığı düşünülmektedir. Birinci mekanizmada, bazı bakteriyal peptidler HLA-B27 peptid

komplekslerine (Arthritogenic peptide hypothesis) çok benzemektedirler, bu nedenle bazen HLA-B27 peptidleri T lenfositleri aktive ederek otoreaktiviteye ve otoimmün hastalıklara neden olabilmektedir.⁹

İkinci mekanizmada, HLA-B27'nin ağır zincir homodimerizasyonu ve paketlenemeyen HLA-B27 proteinleri endoplazmik retikulum (ER) içinde birikerek bir ER stresi oluşturmakta ve bu stres IL-23 salınımını tetikleyerek, IL-17 yoluyla yine T lenfositlerin aktive olmasına neden olmaktadır.¹⁰

Alternatif bir mekanizma da HLA-B27 homodimerlerinin hücre yüzeylerinde eksprese olup sinovyal membran ve periferik kan monositeleri, B hücreleri ve T hücrelerindeki KIR3DL1, KIR3DL2 ve IL T4 reseptörlerine bağlanmasıdır.¹¹

Genetik ve immünolojik mekanizmalar AS, psöriyazis ve İBH gelişiminde ortak rol oynamakta ve bu durum yaygın yatkınlık ve patogenetik mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. AS, psöriyazis ve İBH yatkınlığında genetik faktörlerin rolleri hakkında net bir tablo oluşmaya devam etmektedir. Bu genetik faktörlerden bazıları IL-17-IL-23 yolağında, NFκB yolağında (CARD9, REL) ve doğal immünitinin diğer genleri (IL 2, IL21) için önem taşımaktadır.¹²

2.1.3Epidemiyoloji

Spondiloartrit özellikle üçüncü dekada belirgin olmak üzere genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Heterojen bir hastalık grubu olması ve son yıllarda tanı ve sınıflandırma kriterlerinin sık güncellenmesi prevalans çalışmalarını güçleştirmiştir.

AS için yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu hastalık için oluşturulan ilk kriter olan Roma kriterlerine göre yapılsa da radyografik sakroiliit olmadan sadece klinik kriterlere göre AS sınıflandırmasının yapılması, kriterlerin özgülüğünün düşmesine neden olmuştur. MNY kriterlerine göre AS

sınıflandırması klinik kriterlerle birlikte radyografik sakroiliitin varlığı gerektirmiş özgüllük yükselmiş fakat erken dönemdeki henüz radyografik sakroiliitin gelişmediği olguların saptanmaması düşük prevalans sonuçlarına neden olmuştur. AMOR, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) ve Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) kriterleri ile hem AS dışındaki SpA'ları olan olguların hem de radyografik sakroiliiti gelişmemiş AS olgularının tanınması sağlanmıştır.¹³ Diğer yandan MRG ve HLA-B27 incelemesinin yeni kriterler içerisinde yer alması, geniş epidemiyolojik çalışmalar için kullanışlı olmamasına neden olmuştur. ReA, İBH ile ilişkili artrit ve sınıflandırılmayan SpA için herkes tarafından kabul edilmiş kriterler bulunmamaktadır.¹⁴

Spondiloartritlerin insidans ve prevalans çalışmaları çoğunlukla alt gruplarına göre yapılmıştır ve sonuçlar coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. En çok bilinen ve en çok verilerin olduğu grup Ankilozan spondilittir. Ankilozan Spondilit için prevalansın en yüksek bulunduğu toplum, HLAB27 sıklığının da en yüksek saptandığı Haida yerlileridir (%6,2)¹⁵ Kuzey Norveç'te Samilerde %1,8 ve diğer dominant etnik grup olan Norsemenlerde %1,1-1,4 AS sıklığı bildirilmiştir.¹⁶ İtalyada yapılan bir genel populasyon çalışmasında ESSG kriterleri kullanılarak SpA ve AS sıklığı sırasıyla %1.6 ve %0.37 olarak bildirilmiştir.¹⁷ Türkiye verilerinde ise İzmir Narlıdere ve Balçova bölgelerinde, yüz yüze görüşme yöntemiyle yapılan genel populasyon çalışmasında elde edilen sonuçlar erişkin nüfustaki (>20 yaş) AS sıklığı mNY kriterleri kullanılarak %0,49 ve SpA sıklığı ESSG kriterleri kullanılarak %1,05 olarak bulunmuştur.¹⁸

2.1.4.Laboratuar

SpA hastalarının laboratuar testlerinde önemli belirteçlerin başında akut faz reaktanları gelmektedir. Bunlar CRP ve ESR olmasına rağmen yaygın görüşe göre tek başına CRP'nin kullanılması yeterlidir. Yapılan çalışmalar non-radyografik grupta CRP düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir.¹⁹

Hastalarda kronik hastalık anemisinin (normositik, normositer) özellikleri görülebilir.

Spondiloartrit hastalarında dikkati çeken diğer bir test HLA-B27 antijen testidir. Araştırmalar kuzey ülkelerinde AS hastalarında yaklaşık yüzde 85 - 90 oranında HLAB27'nin pozitif olduğunu bildirmiştir.⁸ (Genel popülasyonda ortalama %8 oranında pozitif olduğu düşünülmektedir). Fakat başka bir çalışmada HLAB27 pozitif grubun sadece yüzde 5'inde AS görüldüğü bildirilmiştir.²⁰ Bu bilgiler ışığında HLA-B27 için ne diagnostik ne de dışlayıcı test olduğunu söylenebilir.

2.1.5. Görüntüleme

Konvansiyonel Radyografi:

Direkt grafi ile hastalığın seyriyle birlikte inflamasyona sekonder yerleşmiş yapısal değişiklikler tespit edilebilir.

Sakroiliak Direkt Grafi: Spondiloartrit hastalarında pelvise çekilecek standart anteroposterior direk grafi ile sakroiliyak eklemin erozyonları, sklerozu, eklem aralık değişiklikleri ve ankilozu görülebilir. Başlangıçta bulgular çok net olmasa da genelde ilk dekatın sonunda belirginleşir. Değişiklikleri genelde simetrik ilerler.

Tablo 3. Direk grafi ile saptanabilen sakroiliak eklem değişiklikleri ve sakroiliit evreleri

Evre 0: Normal
Evre 1: Şüpheli değişiklikler
Evre 2: Minimal anormallikler
Evre 3: Bariz anormallikler; erozyon, skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan en az birisinin eşlik ettiği, orta veya ileri düzey sakroiliit
Evre 4: Hasarlı anormallik, total ankiloz

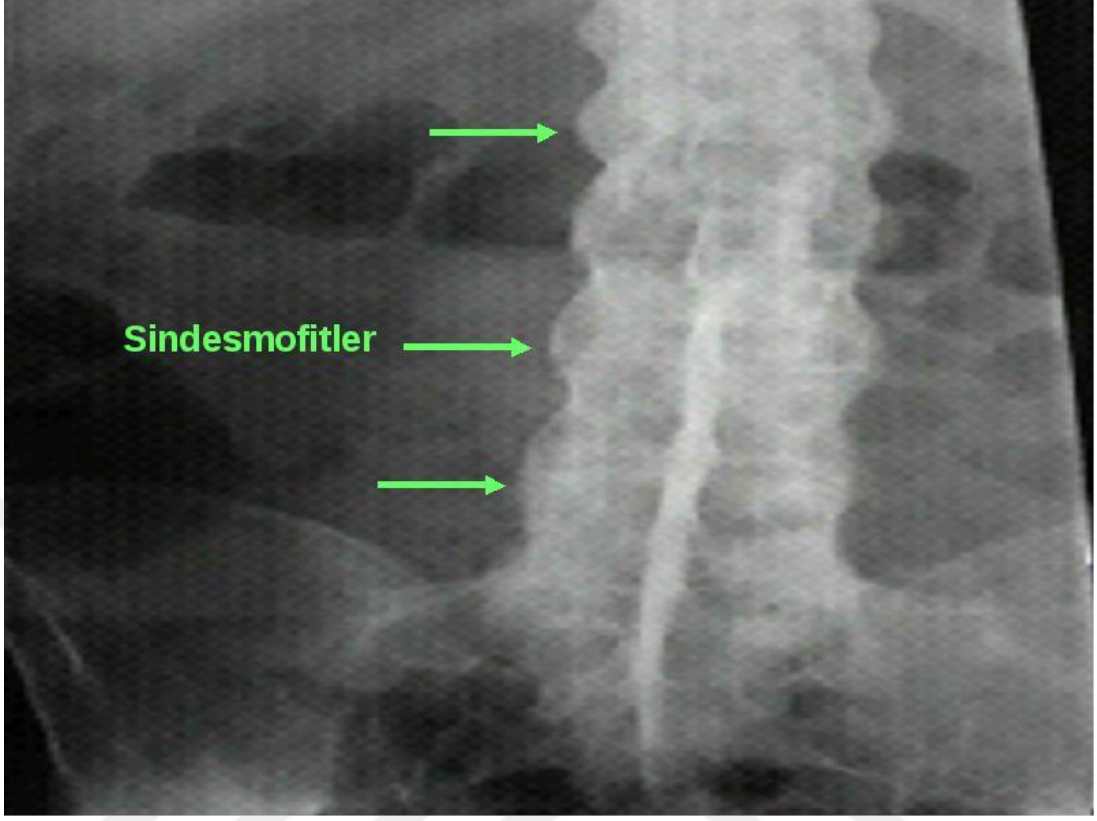
Hastaların pelvis direk grafilinde kalça eklemine destrüksiyon, iskial çıkıntı, iliak krest, simfisis pubis ve femoral trokanterlerde erozyonlar ve osteit görülebilir. Bu bölgelerde destrüktif değişiklikler görülmekle birlikte yeni kemik oluşumu görülmesi tipik değildir.²¹

Omurga direkt grafileri: Omurgada hastalığın seyri ile birlikte ilerleyici değişiklikler olmakta ve bunlar radyografide görüntülenebilmektedir. Omurganın sklerozu, kareleşmesi ve sindezmozitleri en iyi lateral vertebra grafilinde farkedilir.²¹

Omurgaların kareleşmesi: Anterior ve posterior inflamasyon ve yeni kemik oluşumu sonucunda oluşur ve erken radyografik bulgulardandır.

Sindezmofit, Faset eklemlerde oluşan ankiloz, Anterior longitudinal ligamanın kalsifikasyonu ve Bamboo Spine (Bambu Omurga): Geç dönem bulgularıdır. Bunun dışında omurgalarda kırıklar ve spondilodisit gelişebilir.

Şekil 1. Omurgada sindezmozitler



Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG):

Radyografinin aksine MRG' de kemik iliği ödeminin görülmesi inflamasyonun varlığının temel belirtisidir. 1990 yılından sonra kullanılmaya başlanan MRG spondiloartitlerin tanımı takibi ve tedavisinde yeni dönem açmıştır. MRG' nin kullanılması ile birlikte tanı almak için konvansiyonel radyografide yeterli derece sakroiliiti olmayan fakat MRG ile sakroiliak veya omurgada inflamasyonu gösterilen hasta grubu tanımlanmış ve non-radyografik axSpA olarak adlandırılmıştır. Bazı non-radyografik axSpA hastalarında MRG' de sakroiliak inflamasyon görülmesine de lomber ve servikal vertebralarda inflamasyonun olduğu görülebilmektedir.²²

2.1.6. Klinik Seyir, izlem ve tedavi

Klinik seyir ve İzlem

Spondiloartrit hastalarında tanı konduktan sonra hastalık takibi ve izlem sadece laboratuvar değerleri ile yapılmaz, hastanın kliniğini de içeren indeksler oluşturulmuştur. Hastalık Aktivite değerlendirmesinde yaygın olarak BASDAİ (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) kullanılmaktadır.²³ Bu indeks 6 sorudan oluşmakta olup tamamen hastanın beyanına dayanmaktadır. Aktif hastalık için BASDAİ kestirim değeri 4 ve üzeri tanımlanmıştır.

Bunun dışında ASDAS (Ankilozan Spondylitis Disease Activity Score) hastanın kendi değerlendirmesine matematiksel olarak CRP veya ESH eklenmesi ile oluşturulan diğer bir indekstir.

Hastalık takibinde aktivite indeksleri dışında fonksiyonu değerlendirmede BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), omurga hareketliliğini değerlendirmekte de BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁴

Tedavi

Spondiloartritlerde tedavinin ilk basamağını non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar oluşturmaktadır.³² Bazı hastalar bu ilaçlara dramatik yanıt verirken bazı grup hastalarda ise yanıt beklenildiği gibi olmayabilir veya tolere edilemeyebilir, bu durumda romatoid artrit tedavisinde yıllardır kullanılan, hastalık aktivitesi ve eklem hasarını azaltarak fonksiyonel kaybı önlediği kanıtlanmış ilaçlar olan hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) kullanılabilmektedir.³⁴ DMARD grubu ilaçların SpA'ların entesopati ve aksiyel tutulumlarının tedavisinde etkili olduklarına dair yeterli kanıt bulunmamasına rağmen periferik artrit ve psöriyazis, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi diğer ekstra-artiküler bulgular üzerine etkili oldukları gösterilmiştir.³⁵ Biyolojik ajanların pahalılık, zor bulunabilme, yan etki riski gibi dezavantajlarının

olması DMARD ilaçlarının biyolojiklerden önceki basamak gibi düşünülmesine neden olmaktadır.

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): SpA tedavisinde ilk basamak ilaçlardır. Ağrı ve tutukluğu erken dönemde azalttıkları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar NSAİİ çeşitlerinin benzer etkinlik gösterdiğini bildirmiştir. Her ne kadar sürekli NSAİİ kullanımının radyografik hasarın progresyonunu önlemede etkili olduğunu bildiren çalışmalar olsa da daha geniş ve uzun izlem yapan çalışmalar NSAİİ ilaçların radyografik hasarın progresyonunu etkilemediğini rapor etmiştir.³²

NSAİİ'ler özellikle Enteropatik Artriti olan hastalarda bağırsak semptomlarını alevlendirebilmektedir.³³ Uzun dönem NSAİİ kullanan hastalarda gastro-intestinal, renal, hepatik ve kardiyovasküler yan etki takibi rutin olarak yapılmalıdır.

Sülfasalazine: En çok kullanılan DMARD ilacıdır. 2009 yılında yayınlanan Cochrane analizinin (11 randomize kontrollü çalışma, 895 hasta) göre; sadece sedimantasyon hızı (ESH) ve sabah tutukluğunu azaltmada, sülfasalazinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiş, ancak diğer parametrelerde fark saptanmamıştır.³⁴

Sülfasalazin enteropatik artrit hastalarında aksiyal tutulumda etkinliği gösterilememiştir. Fakat kolonik inflamasyonun ve periferik eklem bulgularının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.³⁵

Metotreksat

Sülfasalazine göre metotreksat ile ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur. Hastalığın periferik artrit ve deri bulguları üzerine etkili olabileceğini gösteren birkaç çalışma olsa da aksiyal tutulum üzerinde etkinliği gösterilememiştir.³³

Kombinasyon Tedavisi: Birden daha fazla DMARD grubu ilaç verilebildiği gibi tek bir DMARD grubu ilaca biyolojik ajanda eklenerek oluşturulabilir. Dirençli veya klinik olarak ağır seyreden hastalarda tercih edilir.³³

Biyolojik Tedavi:

2000 yılından sonra kullanıma başlanan biyolojik ajanlar konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için kurtarıcı olmuştur. Bu ilaçlar hastaların büyük kısmında klinik rahatlama sağlamakla birlikte, akut faz reaktanlarını ve spinal inflamasyonu azaltıp spinal mobilitayı arttırarak fonksiyonel kazanıma sebep olmaktadır.³³

Ülkemizde 5 çeşit anti-TNF ilaç kullanılmaktadır; İnfiliksımab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Sertolizumab

Anti-TNF ilaç çeşitlerinin birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda birbirine üstünlüğün olmadığı gösterilmiştir. Anti-TNF tedavi alan SpA hastalarında almayanlara göre spinal inflamasyonun daha az olduğu gösterilmiştir.^{36,37}

2018' de yayınlanan Anti-TNF alan AS hastalarının 10 yıllık progresyon takibinin yapıldığı İsviçre (Swiss Clinical Quality Management) kohortuna göre, Anti-TNF ilaç kullanımının ASDAS hastalık aktivitesinin ve 2 yıl ara ile değerlendirilen radyografilerdeki hasarın progresyonunun azalmasını sağladığı bildirilmiştir. Bu etkinin 4 yıl kullanımdan sonra başladığı vurgulanmıştır.³⁸

2.2. Aksiyal Spondiloartrit (axSpA)

SpA'lar heterojen klinik bulgular gösteren bir grup hastalıktan oluşur. Baskın klinik bulgularına göre ağırlıklı olarak aksiyal (sakroilyak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entezit ve daktilit) olmak üzere iki gruba da ayrılabilirler.

Ankilozan spondilit tanı ve sınıflandırması için kullanılan mNY kriterlerine göre kesin tanı için direkt grafide en az çift taraflı evre 2 veya tek taraflı evre 3 sakroiliit gerekmektedir. Direkt grafi ile inflamasyona sekonder yerleşmiş yapısal değişiklikler (skleroz ve erozyon gibi) tespit edilebilir. AS hastalarında

inflamatuvar bel ağrısı başlangıcından radyografik sakroiliit gelişimine dek geçen sürenin yıllar alabilmesi önemli bir kısıtlılık sebebi olmuştur.

Mau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sakroileti olup AS tanısı almayan 88 hastada 5 yıl içerisinde %36, 10 yılda ise %59 oranında AS tanısı alacak düzeyde radyografik sakroiliit geliştiğini bildirmiştir.²⁵ Bir başka çalışma non radyografik aksiyal SpA hastalarının %12'lik bir kısmının 2 yıl sonra modifiye NY kriterlerine göre AS tanısını karşıladığını bildirmiştir.²⁶ Bütün bu çalışmalar sonucunda mNY kriterlerinin ortalama 10 yıllık bir tanısal gecikme yaratabileceği tahmin edilmiştir. 1990 yılından sonra kullanılmaya başlanan MRG ile bu gecikme ispatlanmıştır. Amor ve ESSG kriterlerinin duyarlılık (yaklaşık olarak %70-90) ve özgünlükleri (yaklaşık olarak %90-100) yüksek olsa da bu kriterlerin de performansları erken, hafif veya olası SpA olgularında düşük bulunmuştur.

2009'da ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) grubunun radyografinin yanı sıra MRG'yi de değerlendirilmeye almasıyla Aksiyal SpA terminolojisi oluşmuştur. ASAS kriterlerinin duyarlılığı %82,5, özgüllüğü de %84,4 olarak bildirilmiştir.²⁷

Tablo 4.ASAS Aksiyal SpA sınıflandırma kriterleri

45 yaşından önce başlayan ve 3 ay veya daha uzun süreli bel ağrısı olan hastalarda;		
1. Sakroiliitin görüntülenmesi (x-ray veya MRI ile) + 1 SpA bulgusu veya		
2. HLA-B27 + başka 2 SpA bulgusu		
Sakroiliitin görüntülenmesi		
MRI'de aktif (akut) enflamasyonun görülmesi büyük ölçüde SpA ile ilişkili sakroiliiti destekler.		
Ve/veya kesin radyografik sakroiliit (Modifiye New York Kriterlerine göre) olmalı.		
SpA bulguları		
İnflamatuvar omurga (back) ağrısı		
Artrit	NSAID iyi yanıt	Psöriazis
Entezitis	Ailede SpA öyküsü	İBH
Anterior üveitis	HLA-B27	
Daktilitis	CRP yüksekliği	

ASAS kriterleri ile birlikte hastalığın ancak geç dönemlerinde gelişen “ankiloz” ifadesini içeren AS yerine, “axSpA” ifadesinin kullanılmasının daha uygun olduğu ve bu hastaların, “non-radyografik” ve “radyografik” olarak iki alt gruba ayrılması gerektiği belirtilmiştir²⁸

Aksiyal SpA’da hastalarda görülen en önemli klinik inflamatuvar bel ağrısı ve sakroiliit veya spondilitten kaynaklanan sabah tutukludur. AS ya da radyografik axSpA’ nın erkeklerde beş kata kadar daha sık görüldüğü bildirilmişken, nr-AxSpA grubu hastalarda kadın cinsiyetin iki kat baskın olması dikkat çekicidir. Tüm SpA grupları bir bütün olarak ele alındığında en az iki kat erkek baskın bir cinsiyet dağılımı izlenmektedir.

2.3. Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartrit (nr-axSpA)

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA), direk radyografi ile mNY kriterlerine göre yeterli derecede sakroiliit bulgularının görülmediği, dolayısıyla ankilozan spondilit (AS) için modifiye New York kriterlerini karşılayamayan ve klasik AS tanısı almayan ancak konvansiyonel radyografi ile evre 1 veya 2 sakroiliti ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) saptanabilen SpA olgularını ifade eder. Modifiye New York Kriterlerinde bahsedilen Evre II sakroiliit; sakroiliak eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, eklem yüzlerinde küçük lokalize eroziv ve/veya sklerotik alanların olması anlamına gelir ve bunun için belirli bir zamanın geçmesi gerekir. Daha önce non-radyografik axSpA grubu “pre-radyografik” SpA (farklılaşmamış spondilartrit) tanımlansa da pre-radyografik adlandırması bu dönemin axSpA öncesi dönem olduğunu mutlaka direk radyoloji ile saptanabilen değişikliklerin izleyeceği mesajını vermiştir, ancak bunun her zaman doğru olmadığı görülmüştür. ²⁵ Bu grup hastalarla ilgili gözlem ve deneyim arttıkça pre-radyografik bölgede kalan hastaların bazılarının hiçbir zaman klasik AS’ye (axSpA) hiç dönüşmediği görülmüştür. Bu yüzden adlandırma non-radyografik aksiyal spondiloartrit olarak değiştirilmiştir.

Non-radyografik SpA kavramı yerleştikten sonra, non-radyografik SpA olguları ve klasik AS olguları, prospektif kohortlarda genetik, epidemiyolojik, klinik özellikler, tedavi gereksinimi ve tedaviye yanıt açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet dışındaki demografik özellikleri, hastalık süresi, inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, entezit, üveit, psöriyazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı sıklığı her iki grup arasında benzer bulunmuştur. GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort) 'te erkek sıklığının klasik AS grubunda %68,8 iken non-radyografik grupta %49,7 olduğu bildirilmiştir.²⁸

Aynı kohortun sonuçları non-radyografik grupta serum CRP düzeyleri ve MRG' deki inflamasyonun derecesinin daha düşük olduğunu rapor etmiştir.²⁸

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)'ye göre sabah tutukluğunun süresi, bitkinlik, ağrı ve gece ağrısının derecesi de birçok kohortta gruplar arasında benzer bulunmuştur. Fonksiyonel durumu gösteren BASFI skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ve spinal mobilitayı değerlendiren BASMI skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) beklendiği gibi klasik AS olgularında non-radyografik axSpA olgularına göre anlamlı düzeyde daha yüksek (daha kötü) bulunmuştur.²⁹

İki grup arasında bu kadar fazla benzerliğin olması non-radyografik grupta da biyolojik ajan kullanılabileceğini düşündürmüştü, biyolojik ajan kullanımından sonra yapılan çalışmalar iki grup arasında biyolojik ajana yanıt açısından farklılık olmadığını göstermiştir.³⁰

Yapılan bir çalışmada nr-axSpA grubunun 2 yılda %10 oranında radyografik axSpA'ya dönüşebileceğini MRG'de aktif inflamasyon görülürse bu oranın %20'ye çıkabileceğini rapor etmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili bilgi kısıtlıdır, uzun izlem süreli ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.³¹

2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve SpA ilişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin nedeni bilinmeyen kronik, remisyon ve ataklarla seyreden inflamatuvar hastalıdır. Klinik pratikte en sık Crohn ve Ülseratif Kolit olarak olarak görülmektedir. İBH, esas olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle beraber eklemler, göz, cilt, pulmoner ve hepatobiliyer sistem tutulumları gibi ekstra-intestinal belirti ve bulgularla da seyredebilir.³⁹ İBH' da en sık görülen ekstra-intestinal bulgu eklem tutulumu olup yapılan epidemiyolojik çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte genel kabul %30-39 civarında artrit görülebileceği yönündedir.⁴⁰ Bu oran başka çalışmalarda Crohn Hastalığında %15-20, Ülseratif Kolitte ise % 10 civarında rapor edilmiştir.⁴⁰

Literatürde İBH'da tanı koyulmuş sakroileitin sıklığı %18-20, ankilozan spondilitin ise %1-6 arasında değişen rakamlarda olduğu ve genellikle HLA-B27 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁰

Ana hedef olarak SpA sıklığının araştırıldığı 3600 kişilik bir araştırmada, İBH ile ilişkili artrit sıklığı %0,09 olarak tahmin edilmiştir.¹³ Benzer olarak, güney İsveç'ten %0,02 prevalans değeri bildirilmiştir.¹³ Yapılan bir prevalans çalışmasında Avrupa'daki İBH prevalansının %0,38 olduğu kabul edilerek, İBH ile ilişkili artrit sıklığının %0,08 olacağı tahmin edilmiştir.¹³

Periferik artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında yaklaşık olarak eşit sıklıkta, aksiyal artrit ise Crohn hastalığında daha sık görülmektedir.⁴¹ Aksiyal eklem tutulumuna bağlı gelişen artritler bağırsak hastalığı aktivitesinden bağımsız olarak görülür. İBH' da görülen aksiyal artritler; izole sakroileit ve Ankilozan Spondilit olarak üç grupta değerlendirilmektedir. Hastaların büyük kısmında asemptomatik sakroileit söz konusu olup bu durum genellikle görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen fark edilir. Asemptomatik Sakroilit genellikle tek taraflıdır ve progresyon göstermez. Eklem bulguları, İBH seyrinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. İBH bulgularının başlangıcından önce de artrit belirtilerine rastlanılabilir⁴¹. Ülseratif kolitte hastalık ekstansiyonunun artrit gelişimi ile ilişkili olmadığı ancak Crohn

hastalığında eklem bulgularının kolonik tutulumda daha sık olduğu bilinmektedir.

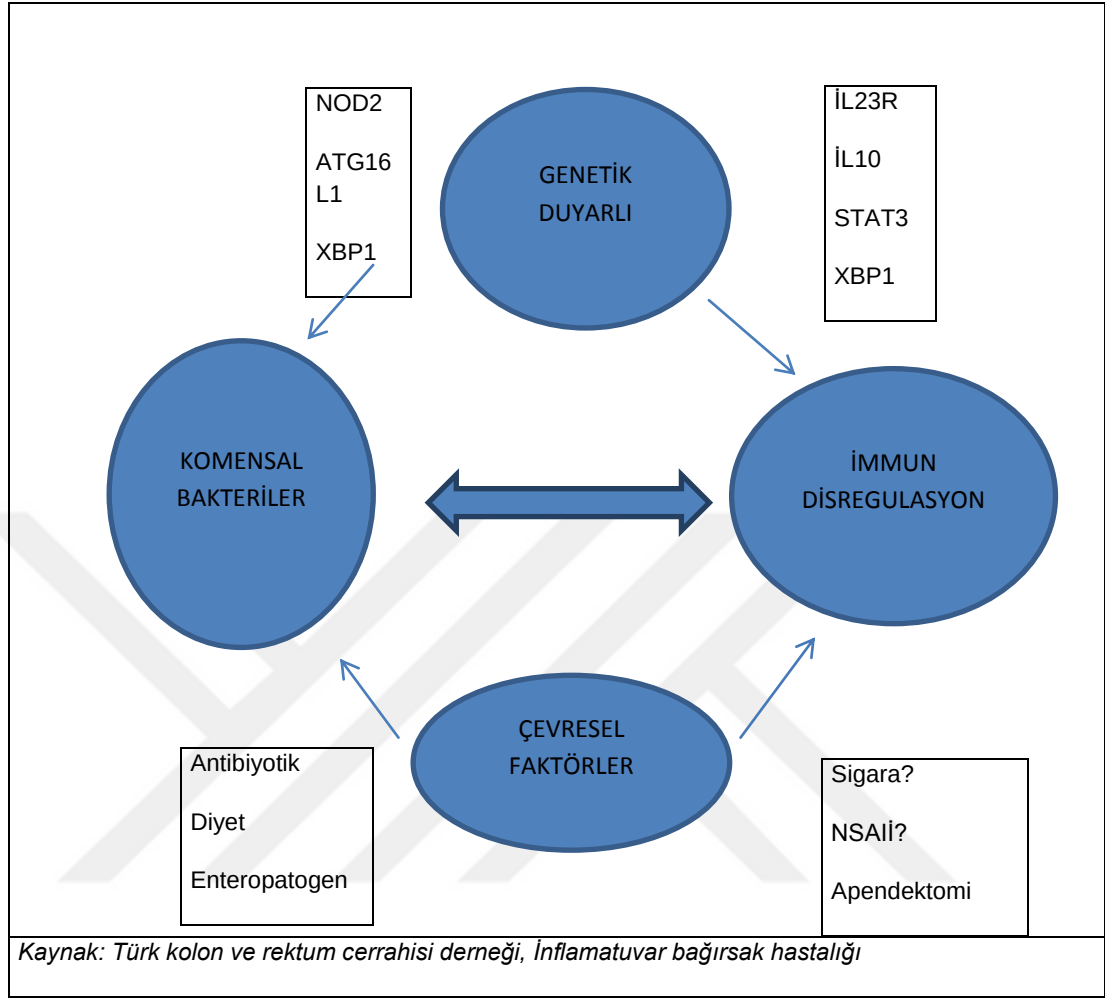
De Vos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma gastrointestinal şikayetleri olmayan SpA hastalarında yapılan endoskopilerde hastaların büyük oranında subklinik gastrointestinal inflamasyonun var olduğunu ve hastalarda ilerleyen süreçte %7 oranında İBH geliştiğini bildirilmiştir.³⁹

Yapılan çalışmalar kolon tutulumlu inflamasyonu ve ekstraintestinal diğer tutulumları (üveit, pyoderma gangrenozum vb.) olan hastaların artrit geliştime riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kadın ve erkeklerin benzer risk altında olduğu bildirilmiştir.⁴¹

2.4.2. Ortak etiyopatogenetik mekanizmalar

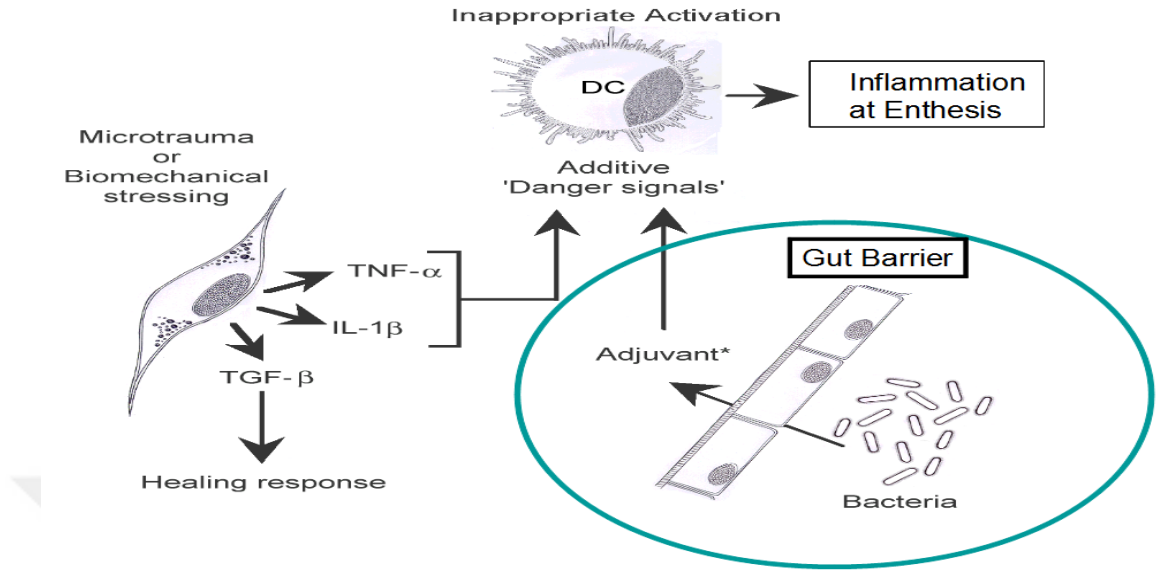
İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeni bilinmeyen hastalıklardandır, var olan bilgilerle en kabul gören yaklaşım genetik olarak yatkın bireylerde çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisi ile immünolojik disregülasyonun gelişmesinin olduğudur.

Şekil 2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında etiopatogenez



Gastrointestinal sistem ile eklemlerin eş zamanlı inflamasyonunun altında yatan mekanizmalara ilgili ana iki hipotez ileri sürülmüştür; biri genetik açıdan yatkın bireylerde inflame bağırsak mukozasından aktive olmuş lenfositlerin ve makrofajların eklemlere beklenmedik migrasyonunun olduğunu ve bağırsak bakterilerinin bu durumda önemli rol oynadığını savunmaktadır. Diğer bir hipotez benzer genetik ve çevresel faktörlerin eklem ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu eş zamanlı başlatmış olduğu üzerine kurulmuştur. Bunun dışında da birçok mekanizmanın olduğu ve bunların açığa kavuşturulması gerçeği önemini korumaktadır.⁴²

Şekil 3. İnflamatuar bağırsak hastalığı ve SpA' da ortak patogenez



Doğal immünette etkili bir proteinin (NFkB) kodlanmasında görevli 16q12 kromozunda bulunan CARD15 (NOD2) genetik varyantlarının Crohn hastalığı ile yakın ilişkili olduğu görülmüştür. Bu genetik varyantlar heterozigot bireylerde yaklaşık üç kat, homozigot bireylerde yaklaşık dört kat Crohn hastalığı riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte bu varyantların, spondiloartropatili hastalarda subklinik/klinik bağırsak inflamasyonu gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir.⁴¹

Ailesel yatkınlık ve sık birliktelik nedeni ile pek çok genetik tabanlı çalışma yapılmış ve çok sayıda suçlu faktör öne sürülmüş olsa da IL-23R, bugüne kadar İBH ve ankilozan spondilit için tanımlanmış ortak gen olarak kabul edilmiştir. IL-23R genindeki mutasyon, T helper 17 (Th-17) lenfositlerin artışına neden olmaktadır. Th-17'den salınan başta IL-17 olmak üzere pek çok sitokin, intestinal mukozada ve sinoviyal membranda eş zamanlı hasara yol açmaktadır.⁴¹

Spondiloartropatilerle genetik faktörler içinde en güçlü ilişki HLA B27 için tanımlanmıştır, bu gen mutasyonunda proteinlerin yanlış katlanmasına(misfold) bağlı inflamasyonun başlayacağı düşünülmektedir.

Özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde ankilozan spondilitli hastaların HLA-B27'nin %90'a yakın bir kısmının pozitif olduğu bildirilmiştir. İBH ile ilişkili spondilitte de HLA B27 arasında bir ilişki olduğu ancak oranın daha düşük (%30-80) olduğu görülmüştür. Buna karşın Crohn hastalığında gelişen asemptomatik izole sakroileitle HLA-B27 arasında güçlü bir ilişkinin olmadığı ve bu oranın sadece %7 olduğu bildirilmiştir. HLA B27 İBH ile ilişkili artropatilerde B27 dışında diğer HLA genleri arasında da ilişki saptanmıştır. Tip I periferik eklem tutulumunun HLA DrB10103, HLA B35 ve HLA B24 ile Tip II periferik artrit ise HLA B4 ile ilişkili olduğu görülmüştür. ⁴¹

2.4.3. İBH seyrinde görülen artrit tipleri

İBH seyrinde eklem tutulumları; periferik, aksiyal, hem periferik hem aksiyal, entezit ve daktilit şeklinde görülür.

Periferik Artrit:

Tip 1: İBH ilişkili artritlerin yaklaşık yüzde 60-70 kadarını oluşturur. Bu tip artrit daha çok inflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıcında rastlanabilen, hasarı ile doğru orantılı, büyük eklemleri (diz, dirsek, kalça) tutan çoğunlukla oligoartritik (5 veya daha az) akut gelişen sonrasında relaps ve remisyonlarla giden kendini sınırlayıcı karakterdedir. En sık diz tutulumu olur. Hastalık büyük oranda 6 haftanın altında sürer ve non-eroziv karakterdedir. ⁴⁰

Tip 2: Küçük eklemleri tutan poliartikuler patern izlenir. Özellikle metakarpofalangeal eklemler en sık tutulur. El bileği, ayak bileği, omuz, proksimal interfalangeal daha az sıklıkla tutulur. Hastaların yaklaşık yarısında gezici tipte artrit bulunabilir. Akut sinovit aylar hatta yıllarca sürebilir, relaps ve remisyon dönemleri şeklinde ilerleyebilir. ⁴⁰

Aksiyal Artrit

Hastalarda spondilit ve/veya sakroilitten kaynaklanan semptomlar görülür. İnflamatuvar karakterde bel ağrısı, sabah tutukluğu en tipik bulgularıdır. Artritin inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkisi yoktur.⁴⁰ Hastaların fizik muayenesinde SpA'lı hastalarda olduğu gibi spinal fleksiyonun kısıtlandığı, göğüs ekspansiyonunun düştüğü görülebilir.

Entezit: Entezit, eklem bölgesindeki kas tendonunun inflamasyonuna denir. Plantar fasiit ve Aşil Tendiniti en sık görülenleridir.

Daktilit: Metakarpal ve metatarsal eklemlerin inflamasyonudur, sosis parmağı klinik bulgusudur.

Hastaların laboratuvar tetiklerinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum CRP'lerinde bağırsak hastalığına bağlı etkiler görülür. Bu hastalarda serumda Romatoid Faktör düzeyinin yükselmesi beklenmez.⁴⁰ Tam kan sayımında kronik hastalık anemisinin görülmesi muhtemeldir.

Hastalara tanı konurken bağırsak enfeksiyonu ilişkili artritler veya İBH tedavisinden kaynaklanabilecek artritlerin ayırıcı tanıda olması gerekmektedir.

2.4. Aksiyal Spondiloartritlerde Radyografik Hasar ve Progresyon

Aksiyal SpA'da hastalığın atak dönemlerinde inflamasyon ve buna bağlı osteoklastik süreç aktive olurken remisyon dönemlerinde doku yenilenmesi gerçekleşir. Doku yenilenmesi hastaların bir kısmında normal dokunun sağlanması ile sonlanırken bazılarında fazla doku oluşumuna neden olmaktadır. SpA'da bu süreç yeni kemik oluşumu diye bilinir ve radyografik hasarın altında yatan en önemli mekanizmadır. Aksiyal SpA' da aksiyal iskeletteki inflamasyona sekonder hasar ve oluşumların direkt grafiler ile tespit edilen bulgularına, radyografik hasar denmektedir. Konvansiyonel

radıyografilerde sakroiliak eklemdede erozyon, skleroz, eklem aralığında daralma ve ankiloz görülebilmekten vertabralarda erozyon, skleroz, yeni kemik oluşumu ile birlikte kareleşme ve sindezmozitler görülür. Sindezmozitler ilerleyerek birleşme eğilimindediler ve hastaların belirli bir kısmında omurganın total füzyonuna sebep olabilirler Omurgada görülen bu değişikliklerin son ulaştığı nokta total füzyon olan Bambu Omurga'dır.

Radyografik hasarın varlığı, progresyonun takibi hastalığın izlemi ve tedavi planı açısından büyük önem arzeder. ASAS Grubu hastaların 2 yılda bir lateral /AP spinal ve AP sakroiliak radyografik görüntülemelerinin yapılmasını, grafilerinin skorlanmasını ve progresyon takibini önermektedir.⁴³ Progresyon takibinde farkedilebilecek en küçük değişikliğin saptanabildiği süre 2 yıl olarak bildirilmiştir.⁴³ Radyografik hasarın şiddetinin değerlendirilmesi değişiminin saptanması için çok sayıda skrolama sistemi oluşturulmuştur. Literatürde radyografik hasarının progresyonunun takibi için en hassas skrolama sistemi "modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score" mSASSS olarak, hasarın şiddetini kesitsel olarak değerlendirmede en güvenilir ve kolay "The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index" BASRI olarak kabul edilmektedir.⁴⁴

Ramiro ve arkadaşlarının Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASIS) grubu hastalarının takipleri ile yapılan çalışmasında 211 AS hastası 12 yıl boyunca izlenmiş, hastaların 2 yılda bir lateral servikal ve lomber vertebra görüntülemeleri yapılarak radyografik progresyon takibi ve progresyona etkileyecek faktörler araştırılmıştır. Çalışmada mSSSAS skrolaması kullanılmış ve sonucunda radyografik hasarın hastalığın süresi ile doğrusal orantılı değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Bu gözlemdede hasta grubunun dörtte birinde takip süresi olan 12 yıl boyunca hiç progresyon olmaması dikkat çekici olmuştur. Hastaların dörtte birinde lineer progresyon ciddi hızla ilerlemiş, kalan yarısında ise iki grubun arasında bir değişiklik olmuştur. Aynı araştırma lineer progresyona etki eden faktörleri HLAB27, sigara öyküsü, erkek cinsiyet, daha önce varolan radyografik hasar olarak bildirmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların büyük

kısmı biyolojik ajanlar ile tedavi edilmemişlerdir. Biyolojik ajanlar ile tedavi edilen az sayıdaki AS hastasının radyografik hasar progresyonunun daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum anti-TNF ilaç kullanan hastaların hastalık aktivitelerinin tedavi öncesi dönemde daha yüksek olmasına bağlanmıştır.⁴⁵

Sigaranın axSpA hastalarında hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, yapısal hasar ve fiziksel mobilite üzerine etkisi ile ilgili 17 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede sigaranın radyografik hasarın şiddetini arttırmadaki rolü net bir şekilde rapor edilmiştir.⁴⁶

Louie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anti-TNF tedavi alan SpA hastalarında almayanlara göre spinal inflamasyonun daha az olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Son dönemlerde yapılan uzun izlem süreli retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışmaların sonucu progresyonu yavaşlattığı yönünde olmuştur. Özellikle 4 yıl ve üzeri tedavi alan hastalarla yapılan çalışmalar yayınlandıkça biyolojik tedavinin radyografik progresyonu yavaşlattığı fikri kabul görmüş daha önceki araştırmaların bu ilişkiyi bulmaması takip süresinin 2 veya daha az olmasına bağlanmıştır.⁴⁷

2018' de yayınlanan anti-TNF alan AS hastalarının 10 yıllık progresyon takibinin yapıldığı İsviçre (Swiss Clinical Quality Management) kohortunda, anti-TNF kullanan hastalarda ASDAS hastalık aktivitesinin ve radyografik hasarın şiddetinin azaldığı rapor edilmiştir.³⁸

Atagündüz ve arkadaşları tarafından Marmara Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalında AS hastaları ile yapılan ve radyografik hasara etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmada hasar belirteci olarak BASRI (The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) kullanılmış, erkek grupta HLAB-27'si pozitif ve hastalık süresi daha uzun olanların BASRI skorları daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada periferik tutulumu ve üveiti olan hastaların aksiyal progresyonları ve BASRI skorları daha fazla tespit edilmiştir.⁴⁸

REGISPONER (The Spanish Registry of Spondyloarthritis) grubunun 15 yıllık takibi olan 672 axSpA hastasının dahil olduğu çalışmada, hastalar BASRI skoruna göre radyografik hasar var veya yok diye ayrılmış, hasarın

olmadığı hastalarda altta yatan nedenler araştırılmıştır. Çalışmada 672 hastadan 75'inde radyografik hasarın olmadığı tespit edilmiş, bu grubun ağırlıklı olarak kadın ve akut faz reaktanları diğer hastalara göre düşük olanlardan oluştuğu bildirilmiştir.⁴⁹

Güncel literatürde, hastalık süresinin radyografik hasarı arttırdığı bildirilse de benzer hastalık süresine sahip hastaların ulaştıkları radyografik hasarın derecesinin farklılık gösterebileceği bilinmektedir.⁴⁵ Bu farklı progresyon derecelerine neden olabilecek faktörleri değerlendiren çok sayıda klinik ve genetik çalışma bulunmaktadır. Metodolojik olarak bu çalışmalarda yaşanan en önemli sorun radyografik hasarı ölçmedeki zorluk olmuştur. Bu amaçla oluşturulan çok sayıdaki skrolama yöntemlerinin en yaygın kullanılanları SASSS, BASRI ve mSASSS'dir. BASRI tek seferde kesitsel olarak hasarın şiddetinin belirteci olarak kullanılmakta iken mSASSS' in diğer skrolama sistemlerine göre değişimin tespiti açısından daha yüksek hassasiyete sahip olduğu bildirilmiştir.⁴⁵

Sonuç olarak literatürde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara, HLAB27 ve tedavi tipinin radyografik hasarın şiddetini ve progresyonunu etkilediği kabul görmüştür.

2.5. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)

1998 yılında Mackay ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, o tarihten önce kullanılan skrolama sistemlerinin omurganın tümünü ve sakroiliak eklemi aynı anda ele alma konusunda zayıf kaldığını, BASRI skrolamasının modifiye New York kriterlerine göre AS hastalarında hastalığın radyografik derecelendirilmesinde özgün, güvenilir, hızlı ve uygulanması kolay olduğunu bildirmiştir.⁵⁰

Wanders ve arkadaşlarının radyografik değerlendirmenin standardizasyonu için geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (m-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı çalışmasında en uygun yöntemin m-SASSS olduğu saptanmıştır. ⁴⁴ Fakat SASSS sadece lomber omurgaların, m-SASSS ise hem lomber hem de servikal omurgaların değerlendirildiği bir skorlamadır. ⁵¹ SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, m-SASSS hem lomberde hem de servikalde C2-T1 arasında benzer biçimde skorlanır. ⁴⁴ Omurga ve pelvis radyografilerinin eşzamanlı değerlendirilmesini sağlayan BASRI aksiyal sistemin bütüncül değerlendirilmesini sağlamıştır. ⁵⁰

BASRI' de kullanılan direkt grafi çeşitleri; lateral servikal ve lomber, anteroposterior servikal ve lomber ve anteroposterior pelvis grafidir. BASRI skorlamasına torakal vertebralar eklenmemiştir, çünkü bu bölge çekimleri için gerekebilecek radyasyon dozunun değerlendirmeyi zorlaştıracığı, kostalar, akciğer hastalıkları ve skapuladan dolayı iyi bir görüntü elde edilemeyeceği düşünülmüştür. ⁵⁰

2009 yılında Adnan Menderes Üniversitesinde AS'li hastalarda yapılan ve radyolojik indekslerin (SASSS, mSASSS ve BASRI) karşılaştırıldığı bir çalışmada bu üç radyolojik ölçüm metodundan en güvenilir olanının BASRI olduğu bildirilmiştir. BASRI' nin hastalık süresi ve mobilite ölçümleri ile olan korelasyonu ve hastanın fonksiyonel durumunu yansıtmaya gücünün SASSS ve m-SASSS'a göre daha iyi olduğu saptanmıştır. ⁵²

SASSS ve m-SASSS'ın vertebranın tek tek değerlendirilmesi ve sonuçların toplanması süre almaktadır. BASRI' de ise grafiler tek bir seferde değerlendirilebilir. Sonuç olarak literatürde BASRI 'nin klinik pratikte kolay uygulanabilir, hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. ⁵⁰

Tablo 5. BASRI ile Sakroiliak ve Vertebra Skorlanması

1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:

- 0. Normal
- 1. Şüpheli değişiklikler
- 2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme
- 3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp
- 4. Tam ankiloz

2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafipler için derecelendirme:

- 0. Normal
- 1. Şüpheli
- 2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, karelenme, sindezmozit var ya da yok)
- 3. Orta (3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)
- 4. Ağır (L3 vertebrada füzyon)

BASRI-t = skor toplamı (2-16)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu klinik çalışmaya, vaka grubu olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile takip edilen hastalardan Aksiyal spondiloartriti olan, görüntüleme sisteminde servikal, lomber, anteroposterior (AP) / lateral ve sakroiliak AP grafisi olan 18 yaş ve üstü tüm kadın ve erkek hastalar, kontrol grubu olarak yine aynı hastanenin Romatoloji Polikliniğinde Aksiyal Spondiloartrit ile takip edilen görüntüleme sisteminde servikal, lomber AP / lateral ve sakroiliak AP grafisi olan, vaka grubu ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, HLA-B27, sigara kullanımı ve tedavileri (anti-TNF ilaç alıp almaması) açısından birebir eşleştirilmiş olan 18 yaş ve üstü kadın ve erkek hastalar dahil edildi.

Çalışmaya radyografik görüntülemelerin değerlendirilmesini engelleyecek bir cerrahi geçirmiş veya implantasyonu olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca İnflamatuvar Barsak Hastalığı olup periferik eklem tutulumu veya kalça tutulumu (Tip I ve II periferik enteropatik artrit) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Etik Kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan alındı. Etik Kurul Protokol Kodu:09.2018.019/05.01.2018

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma vaka grubu hastaların belirlenmesi için öncelikle Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilen 2087 İBH dosyası taranarak otuz altı spondiloartrit tanısı ve takibi olan hasta saptandı. İki hastada sadece periferik artrit tipi tutulum olduğu, bir hastada ise radyografik görüntülemenin yetersiz olduğu

belirlendi. Kalan 33 İBH ve axSpA birlikteliği olan hastalar ile vaka grubu oluşturuldu.

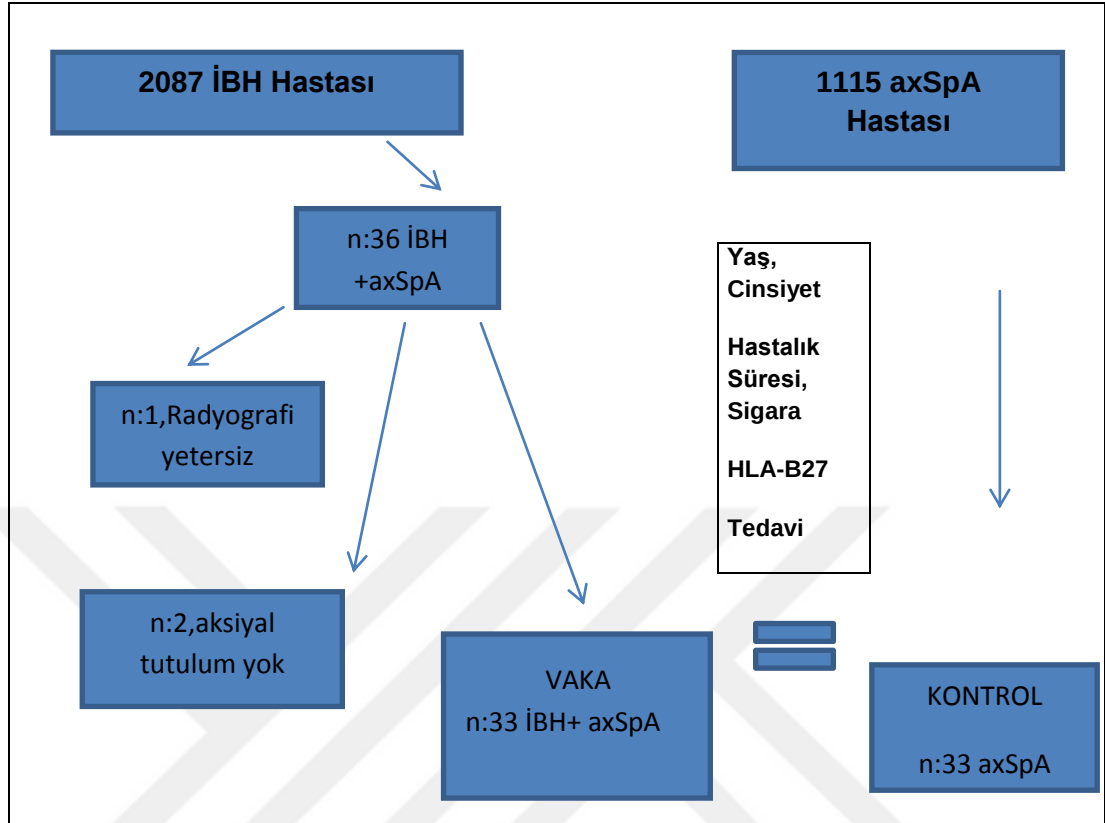
Kontrol grubu olarak, Romatoloji Polikliniğince spondiloartrit ile takip edilen 1115 hastadan aksiyal tutulumu olan ve radyografik hasarın şiddetine etkili faktörler olan cinsiyet, hastalık süresi, HLA-B27, sigara kullanımı ve tedavileri (anti-TNF ilaç alıp almaması) açısından^{38 45 46 48} bire bir eşleştirilmiş 33 hasta kontrol grubu olarak seçildi.

Hem vaka hem de kontrol grubundaki hastaların tümünün ASAS kriterlerine göre aksiyal spondiloartropati olarak sınıflandırılan hastalar olmasına dikkat edildi.

Vaka ve kontrol grubu hastaların poliklinik dosyalarından taranan veriler; Hastalık başlangıç yaşı, hastalık belirtileri, tanı yaşı, sigara kullanımı, kullandıkları ilaç tedavileri için hastalarla birebir görüşülerek doğrulandı. Radyografik görüntülemeleri ve HLA-B27 testi eksik olan hastaların eksik tüm verileri tamamlandı.

Hastaların radyografik hasarı bir radyoloji ve bir romatoloji uzmanı tarafından BASRI skorlama sistemine göre tespit edildi.

Şekil 4. Vaka ve kontrol hasta grupları akış diyagramı



3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics Version20 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteriyor ise ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermiyor ise ortanca-sınır değer şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenler için T-Testi, non-parametrik Mann Whitney U testi ve Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenler içinse Ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi.

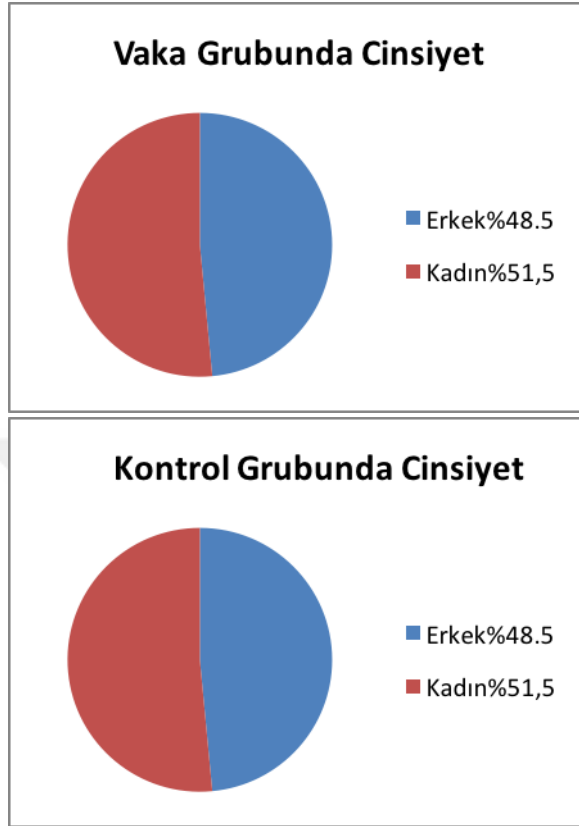
4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışma planına uygun olarak Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 2087 İBH dosyası tarandı ve daha önceden aksiyal SpA tanısı bulunan hastalar tespit edildi. Otuz altı hastanın aksiyal SpA tanısı ve/veya takibi olduğu saptandı. Aynı hastaların Romatoloji Polikliniğinde tutulan takip dosyaları ile karşılaştırılarak verileri teyit edildi. Hastaların çalışma planınca lateral/anteroposterior (AP) servikal ve lomber, sakroiliak AP grafilerinin BASRI skorlamasına uygunluğu değerlendirildi. Bir hasta radyografik görüntülemelerinin uygun olmaması nedeni ile iki hasta ise dış merkez takipli olduğundan ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma hastanesi görüntülemelerinde aksiyal tutulumun tespit edilememesinden dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 33 hasta dosyasından literatüre göre radyografik hasarın şiddetine etki edecek faktörler olan hasta yaşı, cinsiyeti, tedavi tipi, sigara kullanımı, axSpA hastalık süresi, HLA-B27^{38 45 46 48} sonuçları kaydedildi ve vaka grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu için Romatoloji polikliniğinde takip edilen 1115 axSpA hasta dosyası tarandı ve hasta yaşı, cinsiyeti, tedavi tipi, sigara kullanımı, axSpA hastalık süresi, HLA-B27 test sonucuna göre birebir eşleştirilen aksiyal SpA hastaları arasından kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların hem vaka hem de kontrol grubunda %51,5'ni kadın (n: 17 kadın n:16 erkek), %48,5'ni erkekler oluşmaktaydı. Her iki grup arasında Ki-kare testi ile cinsiyetler açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı tespit edildi. ($p > 0,05$) Vaka ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı şekil 5'te özetlenmektedir.

Şekil 5. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı



P değeri: 1,000, p değeri Pearson Ki-kare ile belirlenmiştir.

Vaka grubunda yaş ortalaması $43,06 \pm 8,3$ iken kontrol grubunda $43,58 \pm 8,0$, axSpA başlangıç yaş ortalaması 28,88 (Min.: 14 ve Maks.:44) iken kontrol grubunun hastalık başlangıç yaş ortalaması 30 (Min.:18 ve Maks: 43) saptandı. Vaka grubunda axSpA hastalık süresinin ortalaması 14,18 (Min:3 ve Maks:33) iken kontrol grubunda 13,64 (Min:4 ve Maks: 27) saptandı. Hastalık yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süreleri açısından iki grup arasında Ki-kare testi ile karşılaştırma yapıldı ve istatistiksel olarak benzer bulundu. ($p > 0,05$) Her iki grubun yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi dağılımı tablo 6 'da özetlenmektedir.

Tablo 6. Vaka ve kontrol grubu hastalık süreleri

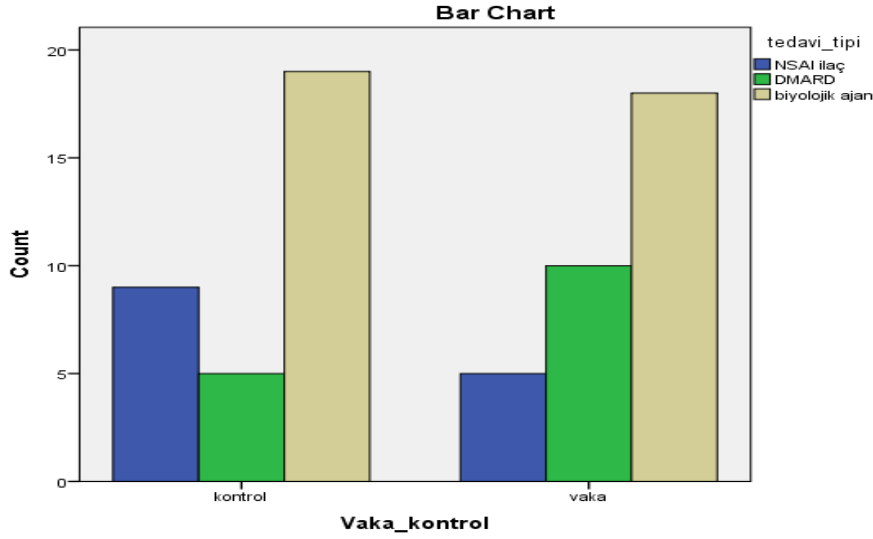
	Vaka	Kontrol	P Değeri
Yaş (Ort. $\pm$ SS) yıl	43,06 $\pm$ 8,3	43,58 $\pm$ 8,0	0,800
axSpA Hastalık Süresi (Ort. $\pm$ SS) yıl	28,88 $\pm$ 8,7	30,00 $\pm$ 8,4	0,599
axSpA Başlangıç Süresi (Ort. $\pm$ SS) yıl	14,18 $\pm$ 7,7	13,64 $\pm$ 7,520	0.773
p değeri Pearson Ki-kare ile belirlenmiştir. nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal SpA axSpA: aksiyal SpA			

Vaka grubunda hastaların %54,5'inde biyolojik ajan (Anti-TNF grubu ilaçlar), yüzde 30,3'ünde hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) ve %15,2'sinde sadece non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile tedavi öyküsü bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise %57,6 oranında biyolojik ajan, %15,2 oranında DMARD ve %27,2 oranında NSAİ ilaç kullanımı öyküsü vardı. Literatürde radyografik hasarın şiddeti üzerine sadece biyolojik ajanlar (öncelikle anti-TNF ajanlar) ile tedavinin etkili olabileceği bildirilmiştir.³⁸

Bu çalışmalarda, tedavide kullanılan farklı molekül tiplerinde anti-TNF ajanlarının radyografik hasar şiddeti üzerine olan etki açısından farklılık göstermediğini bildirmektedir. Çalışmamızda, vaka grubunda biyolojik tedavi almış veya alan her bir hastanın karşısına yine biyolojik ajanlar ile benzer sürede tedavi edilmiş veya tedavisi devam etmekte olan hasta seçilerek kontrol grubu oluşturulmuştur.

Her iki grubun tedavi tipi benzerliği Ki-kare ile istatistiksel olarak test edilmiştir. ($p>0,05$) Vaka ve kontrol grubunun tedavi dağılımı şekil 6 ve 7'de özetlenmektedir.

Şekil 6. AxSpA tedavi tipi dağılım şeması



Tablo 7. AxSpA tedavi tipi dağılım yüzdeleri

			Tedavi-Tipi			P değeri
			NSAİİ	DMARD	Biyolojik Ajan	
Vaka-Kontrol	Kontrol	Sayı	9	5	19	0.242
		Yüzde	27,2%	15,2%	57,6%	
	Vaka	Sayı	5	10	18	
		Yüzde	15,2%	30,3%	54,5%	
p değeri Pearson-Ki kare ile berlilenmiştir.						

Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubundaki her hasta ASAS kriterlerine göre axSpA sınıflandırma kriterlerini taşımaktaydı. ASAS kriterlerinde sakroiliak MRG'nin kullanılması, mNY kriterlerine göre ankilozan spondilit olarak sınıflandırılmak için yeterli derecede radyografik hasarın bulunmadığı fakat sakroiliak MRG'de inflamasyonun gösterilebildiği bir grup hastanın varlığını ortaya koymuştur. Takip eden çalışmalar bu grup hastaların bir kısmının takiplerinde mNY kriterlerine göre Ankilozan spondilit olarak sınıflandırılacak düzeyde radyografik hasar geliştirdiklerini bildirmektedir.²⁵ Spondilartropati klinik ve laboratuvar özelliklerini taşıyan ancak direkt grafide mNY kriterlerine göre sakroiliit bulunmayan bu hasta

grubu literatürde non-radyografik axSpA olarak adlandırılmıştır. Bu grup hastada, mNY kriterlerine göre klasik AS olarak sınıflandırılmasa da (Bilateral en az evre 2 veya unilateral en az evre 3 sakroilit görülmediği hastalar), BASRI ile sakroiliak eklemin skorlanmasında tek veya çift taraflı evre 1 veya tek taraflı evre 2 düzeyinde radyografik hasar saptanabileceği bilinmektedir.

Literatürde yer alan çok sayıda araştırmada bu grup hastalarda sakroiliak görüntülemeleri BASRI skora sistemi kullanılarak değerlendirilebilmiştir.^{48,49} Bu çalışmamızda da, vaka grubu hastalarının % 36,4'ü, kontrol grubu hastalarının ise % 39,4' ü nr-axSpA olarak sınıflandırılmıştır. Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastaların SpA tipleri tablo 8.'de özetlenmektedir.

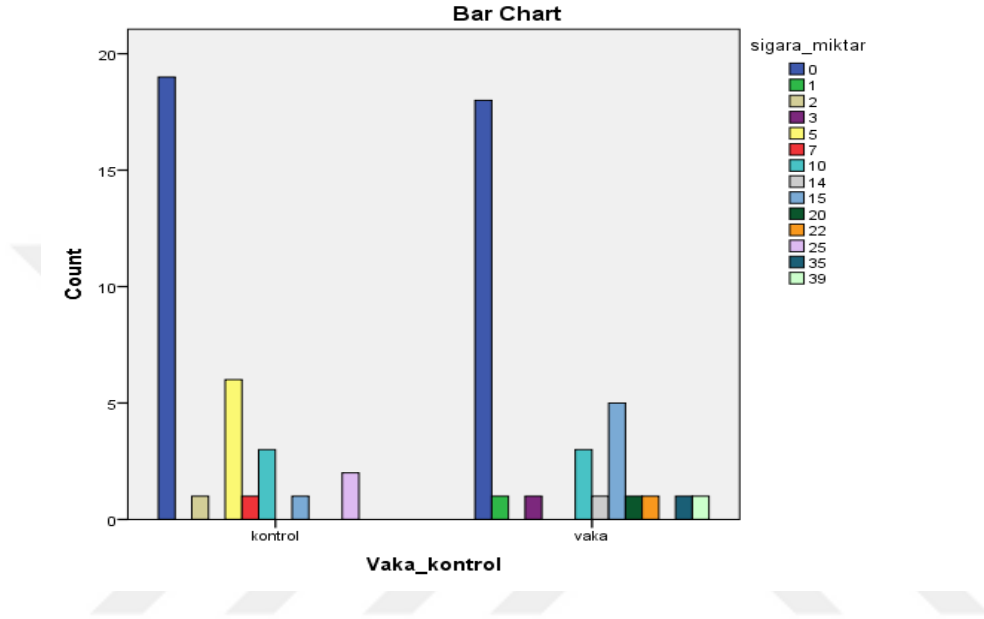
Tablo 8. SpA tipi dağılım yüzdeleri

			SpA-Tipi		Total	P değeri
			Nr-axSpA	axSpA		
Vaka-Kontrol	Kontrol	Sayı	13	20	33	0.800
		Yüzde	39,4%	60,6%	100,0%	
	Vaka	Sayı	12	21	33	
		Yüzde	36,4%	63,6%	100,0%	
Toplam		Sayı	25	41	66	
		Yüzde	37,9%	62,1%	100,0%	
p değeri Pearson Ki-kare ile berlilenmiştir.						

Sigara kullanımının axSpA hastalarının radyografik hasar şiddeti üzerine olumsuz etkisi çok sayıda çalışma ile bildirmiştir.⁴⁶ Çalışmamızda vaka grubunun sigara kullanım bilgisi (paket-yıl) olarak kaydedilmiş, benzer dağılımda olacak şekilde kontrol grubu oluşturulmuştur. Vaka grubunun sigara kullanımının ortalama 15.63 paket yıl, kontrol grubunun ise 9.57 paket yıl olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımı süresi radyografik progresyona uzun sürede etkili olduğundan ve mSASSS ile saptanabilen minimum radyografik progresyon için geçmesi gereken süre en az iki yıl olarak belirlenmiş olduğundan, hastaların sigara kullanımları, üç paket-yıldan daha az veya daha fazla şeklinde kategorize edildi. Ki-kare testi kullanılarak yapılan

istatistiksel analiz vaka ve kontrol grubunun sigara kullanımı açısından benzer özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. ($p<0,05$) Vaka ve kontrol grubunun sigara kullanım dağılımları şekil 7, 8 ve tablo 9.1 9.2’de özetlenmektedir.

Şekil 7. Sigara Kullanımı (Paket-Yıl) Dağılım Şeması



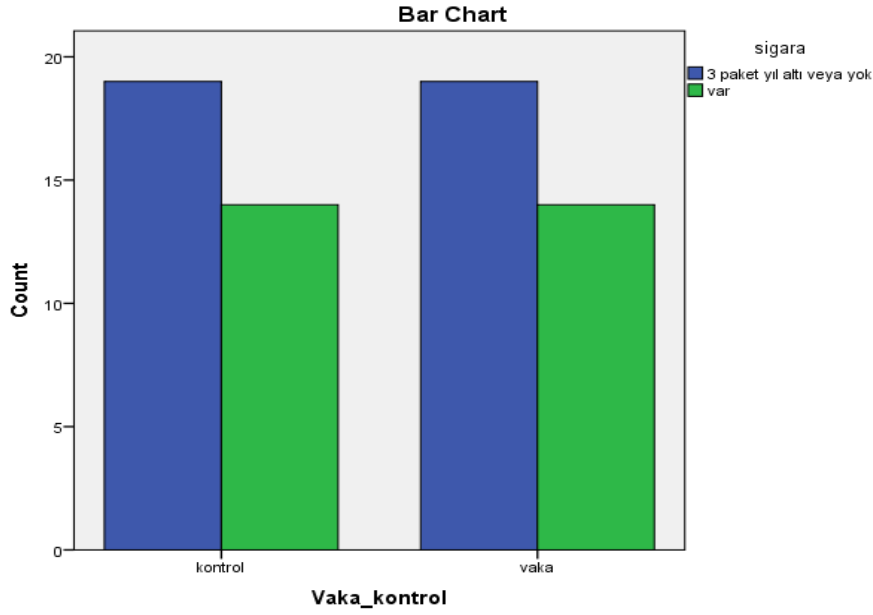
Tablo 9.1 Ortalama sigara kullanımı (paket-yıl)

	Vaka_kontrol	N	Ortalama
Sigara Miktar (Paket-yıl)	Kontrol	14	9,57
	Vaka	15	15,93

Tablo 9.2 Sigara kullanımı yüzdeleri

			Sigara		Total	P Değeri
			3 paket yıl altı veya yok	Var		
Vaka- kontrol	Kontrol	Sayı	19	14	33	1,000
		% Yüzde	57,6%	42,4%	100,0%	
	Vaka	Sayı	19	14	33	
		% Yüzde	57,6%	42,4%	100,0%	

Şekil 8. Sigara kullanımının kategorize edildikten sonra dağılım şeması



Literatürde axSpA hastalarında HLA-B27 pozitifliğinin radyografik hasarın şiddetine etkisi olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{45,48} Çalışmamızda öncelikle vaka grubunun HLA-B27 sonuçları tespit edilmiş ve sonrasında kontrol grubu mümkün olduğunca birebir eşleştirilecek şekilde oluşturulmuştur.

Vaka grubunun %39,4'ünü kontrol grubunun ise %54,5'ini HLA-B27 testi pozitif olan hastalar oluştuyordu. Ki-kare testi ile vaka ve kontrol grubunda istatistiksel anlamda benzer olduğu bulundu. ($p < 0,05$) Vaka ve kontrol grubunun HLA-B27 dağılımları tablo 10' da özetlenmektedir.

Tablo 10. HLA-B27 Dağılım Yüzdeleri

			HLA-B27			Total	P değeri
			Negatif	Pozitif	Bilinmiyor		
Vaka- Kontrol	Kontrol	Sayı	13	18	2	33	0.446
		% Yüzde	39,4%	54,5%	6,1%	100,0%	
	Vaka	Sayı	18	13	2	33	
		% Yüzde	54,5%	39,4%	6,1%	100,0%	
p değeri Pearson-Ki kare ile belirlenmiştir.							

Çalışmamız vaka grubunda yer alan İBH ve axSpA birlikteliği olan hastaların %75,8'nin Chron, %24,2 sinin Ülseratif Kolit hastası olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunun İBH tipi ve hangi hastalığın önce başladığı ile ilgili bilgiler tablo 11'de özetlenmektedir.

Tablo 11. axSpA ile birlikte İBH'sı olan hastaların İBH tipine göre dağılımı

			İBH Tipi		Toplam
			Crohn	Ülseratif Kolit	
Vaka-Kontrol	Vaka	Sayı	25	8	33
		% Yüzde	75,8%	24,2%	100,0%

AxSpA ile İBH birlikteliği olan vaka grubunun %84,8'inde axSpA 'nın daha önce başladığı sadece yüzde %15,2'sinde İBH'nın daha önce başladığı tespit edildi.

Tablo 12. axSpA ve İBH birlikte bulunan hastalarının hangi hastalığın daha önce başladığının yüzdesi

			Hangisi Önce		Total
			İBH	AxSpA	
Vaka-kontrol	Vaka	Sayı	5	28	33
		% Yüzde	15,2%	84,8%	100,0%
Total		Sayı	5	28	33
		% Yüzde	15,2%	84,8%	100,0%

4.2 BASRI Skorlarının İstatistiksel Analizi

Vaka grubunda BASRI sakroiliak ortalaması $2,67 \pm 0,81$ olarak saptanırken, kontrol grubunda ortalama $3,06 \pm 0,93$ olarak bulundu. Yine BASRI total ortalaması vaka grubunda $3,76 \pm 2,26$ iken kontrol grubunda $4,94 \pm 2,9$ olarak bulundu.

Vaka ve kontrol tüm grubunun BASRI sakroiliak, servikal, lomber ve total skorları T test kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve BASRI total, BASRI sakroiliak, BASRI lomber, BASRI servikal ve BASRI total skorlamalarında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0,05$) Vaka ve kontrol grubunun BASRI skorlarının karşılaştırılması Tablo 13'te özetlenmektedir.

Tablo 13. Vaka ve kontrol grubunda T test ile ortalamaların karşılaştırılması

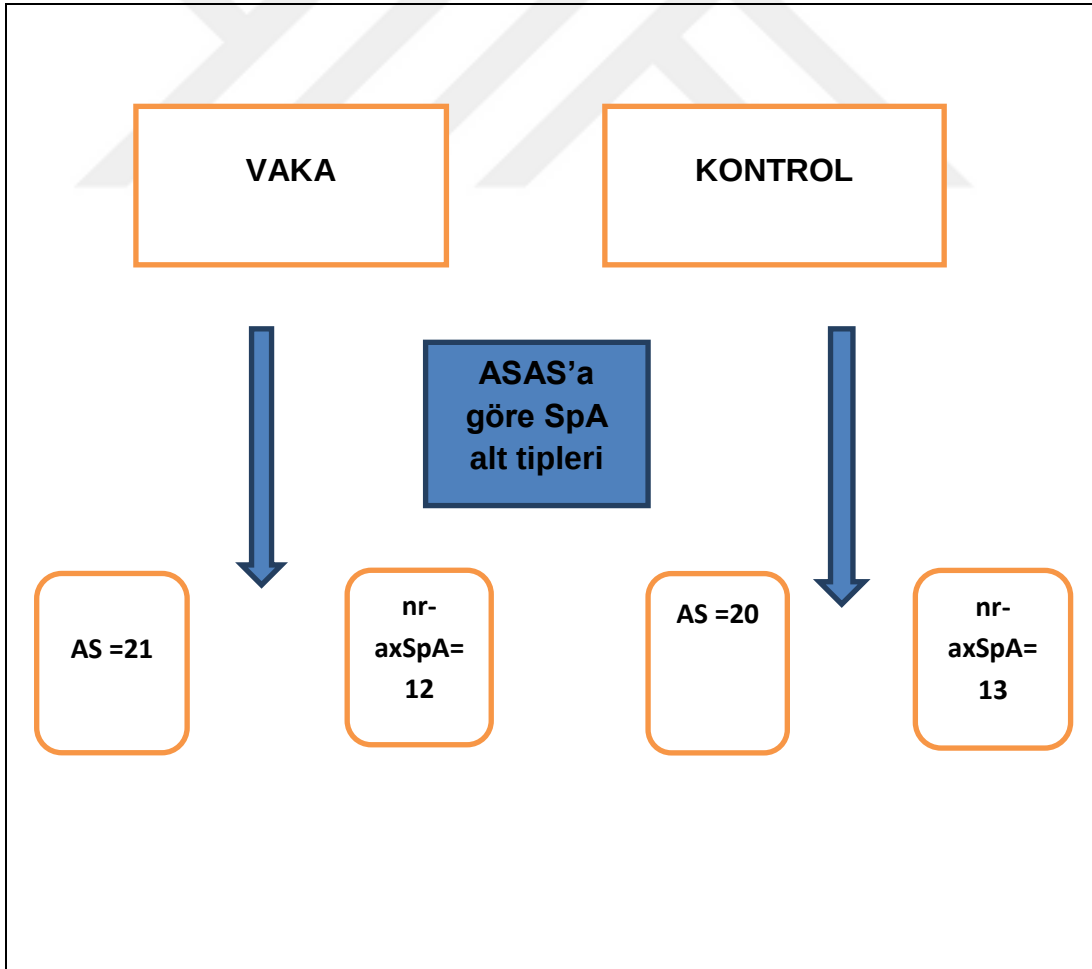
	Vaka-Kontrol	Sayı	Ortalama	Standart-Sapma	P değeri
B-Sakroiliak	Kontrol	33	3,06	0,933	0,073
	Vaka	33	2,67	0,816	
B-Servikal	Kontrol	33	0,94	1,171	0,157
	Vaka	33	0,55	1,063	
B-Lomber	Kontrol	33	0,97	1,237	0,545
	Vaka	33	0,79	1,193	
BASRI-Total	Kontrol	33	4,94	2,999	0,076
	Vaka	33	3,76	2,264	

4.2.1. SpA alt tipine göre vaka kontrol grup analizleri

Vaka ve kontrol grubunda ASAS kriterlerine göre axSpA sınıflandırılan hastalar non-radyografik ve radyografik axSpA (klasik AS) olarak dağılmaktaydı; Vaka ve kontrol grubunda sırası ile 21 ve 20 mNY kriterlerine göre Ankilozan Spondilit sınıflamasını karşılayan hasta bulunmaktaydı.

AS grubu hastalar vaka ve kontrol grubunda; yaş, cinsiyet, HLA-B27, hastalık süresi sigara kullanımı, tedavi tipi açısından istatistiksel olarak benzer oldukları belirlendi. ($p>0,05$) AS grubu hastaların klinik ve demografik verileri tablo 14 'te özetlenmiştir.

Şekil 9. Şekil 9. Vaka ve kontrol grubunun SpA alt tipleri



Tablo 14. AS grubunun klinik ve demografik özellikleri

	VAKA (n: 21)	KONTROL (n: 20)	P Değeri
YAŞ (Ort. ± SS) Yıl	42±8,49	44,3±8,49	0,390
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	9/12	9/11	0.890
Hastalık Süresi (Ort. ± Ss) Yıl	14,33 ±7,75	15,80±7,90	0,552
Anti-TNF İlaç Kullanımı %	66%	70%	0,849
Anti-TNFİ Dışı İlaç Kullanımı %	34%	30%	
3 Paket Yıldan Daha Fazla Sigara Kullanan Hasta %	42,8%	50%	0,647
HLA-B27 + Hasta%	47,6%	65%	0,522
p değeri Pearson-Ki kare ile belirlenmiştir.			

Analiz sonuçlarına göre İBH ve SpA birlikteliği olan ve SpA tipi AS olan hastaların BASRI sakroiliak ortalaması $2,86 \pm 0,78$ iken kontrol grubunun ortalaması istatistiksel anlamlılığa ulaşarak $3,75 \pm 0,44$ olarak bulundu. BASRI total de benzer şekilde ortalama vaka grubunda $4,19 \pm 2,4$ iken kontrol grubunda $6,75 \pm 2,51$ olarak bulundu. BASRI sakroiliak, servikal ve totalde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0,05$) Tablo 15.

Tablo 15. AS grubu hastalarının vaka ve kontrol grubunda BASRI skorlarının karşılaştırılması

	Vaka-Kontrol	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
B-Sakroiliak	Kontrol	20	3,75	,444	0,00
	Vaka	21	2,86	,793	
B-Servikal	Kontrol	20	1,50	1,192	0,045
	Vaka	21	,71	1,231	
B-Lomber	Kontrol	20	1,55	1,276	0,187
	Vaka	21	1,00	1,342	
BASRI-Total	Kontrol	20	6,75	2,511	0,002
	Vaka	21	4,19	2,400	

BASRI servikal için yapılan Ki-kare değerlendirmesinde AS grubu hastalarda anlamlı hasar saptanmasına rağmen p değeri 0,045 düzeyinde olduğundan ve veri normal dağılmadığından BASRI servikal için (Vaka:1,50±1,192; Kontrol: 0,71±1,231) non-parametrik Mann-Whitney testi ile ortanca karşılaştırması yapıldı. BASRI servikalde vaka grubu ortancası 0 (min.:0 maks.:4) kontrol grubu ortancası 1(min.:0 maks.:4) olarak saptandı ve BASRI servikalin istatistiksel olarak AS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. (p=0,09)

Tablo 16. AS grubu hastalarının vaka ve kontrol gruplarında non-parametrik Mann-Whitney U test (parametrik olmayan test medyan karşılaştırması) ile BASRI skorlarının değerlendirmesi

	Ortanca (Median)		Min-Maks		P değeri
	Vaka n:21	Kontrol n:20	Vaka n:21	Kontrol n:20	
BASRI Sakroiliak	3	4	2-4	3-4	0,000
BASRI Servikal	0	1	0-4	0-4	0,009
BASRI Lomber	0	1	0-4	0-4	0,097
BASRI Total	3	6	2-11	3-12	0,001
Mann-Whitney U testi					

4.3.Korelasyon Testleri Sonuçları

İBH ve SpA birlikte olan vaka grubunda birlikte hastalık süresinin radyografik hasar üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

Vaka grubunda, İBH-SpA birlikte geçen süre ile korelasyonuna bakıldığında AS ve nr-axSpA gruplarında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak iki hastalık birlikte geçen süre arttıkça BASRI lomber ve BASRI servikalde

negatif korelasyon eğilimi olduğu saptandı. Korelasyon analizi AS ve nr-axSpA grubunda sırayla tablo 17 ve 18’de özetlenmektedir.

Tablo 17. AS olan vaka grubunda İBH ile SpA ‘nın birlikte süresinin BASRI skorlarına etkisinin Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmesi

			İBH-axSpA Birlikte-Süre	B- sakroiliak	B- servikal	B- lomber	BASRI- total
Spearman's rho	İBH-axSpA Birlikte-Süre	C.C	1,000	0,260	-,033	-,037	0,068
		P değeri	.	0,145	0,857	0,836	0,706
	B-Sakroiliak	C.C	,260	1,000	,596**	,536**	,825**
		P değeri	,145	.	,000	,001	,000
	B-Servikal	C.C	-,033	,596**	1,000	,729**	,742**
		P değeri	,857	,000	.	,000	,000
	B-Lomber	C.C	-,037	,536**	,729**	1,000	,825**
		P değeri	,836	,001	,000	.	,000
	BASRI-Total	C.C	,068	,825**	,742**	,825**	1,000
		P değeri	,706	,000	,000	,000	.
C.C: Correlation Coefficient							

Tablo 18. nr-axSpA olan vaka grubunda İBH ile SpA birlikte geçen sürenin BASRI skorlarına etkisinin Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmesi

		İBH- axSpA- Birlikte- Süre	B- Sakroiliak	B- Servikal	B- Lomber	BASRI- Total
İBH-axSpA Birlikte-Süre	Pearson Correlation	1	0,102	0-,148	-,148	-,070
	P değeri:		0,753	0,647	0,647	0,830
	N	12	12	12	12	12
B-Sakroiliak	Pearson Correlation	,102	1	,535**	,383	,763**
	Sig. (2-tailed)	,753		,006	,059	,000
	N	12	25	25	25	25
B-Servikal	Pearson Correlation	-,148	,535**	1	,744**	,894**
	Sig. (2-tailed)	,647	,006		,000	,000
	N	12	25	25	25	25
B-Lomber	Pearson Correlation	-,148	,383	,744**	1	,856**
	Sig. (2-tailed)	,647	,059	,000		,000
	N	12	25	25	25	25
BASRI-Total	Pearson Correlation	-,070	,763**	,894**	,856**	1
	Sig. (2-tailed)	,830	,000	,000	,000	
	N	12	25	25	25	25
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).						

5.TARTIŞMA

Spondiloartrit grubu hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeni bilinmeyen, kronik ve birlikte görülebilen klinik ve laboratuvar açıdan benzerlik gösteren iki hastalık grubudur. Her iki hastalık grubunun klinik ve patogenetik benzerlikleri literatürde geniş olarak ele alınmış olsa da gastrointestinal inflamasyonun aksiyal tutulum ve yeni kemik oluşumunun şiddeti üzerine etkisi yeterince değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda, İBH ve axSpA birlikteliği olan hastalarda gastrointestinal inflamasyonun, aksiyal tutulumda yeni kemik oluşumu üzerinden, radyografik hasarın şiddeti üzerine etkisi araştırıldı. Bu değerlendirme için literatürde yer alan ve aksiyal spondiloartrit'i olan hastalarda radyografik hasarın şiddeti üzerinde etkili demografik, klinik ve genetik faktörler belirlendi. Güncel literatürde kabul gören bu faktörlerin erkek cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı, HLA-B27 testi pozitifliği ve anti-TNF ilaçlar ile tedavi olduğu bildirilmiştir.^{38 45 46 48}

Güncel literatürde nr-axSpA grubu hastaların eklem tutulumu ve buna bağlı semptomlar ile ifade edilen hastalık yükünün, klasik AS hastalarına benzerlik gösterdiğini ancak ağırlıklı olarak periferik eklem tutulumunun bulunduğu, düşük oranda HLA-B27 taşıyıcılığı olduğu ve ağırlıklı olarak kadın hastalardan oluşan bu hasta grubunun, klinik ve genetik özellikleri ile daha farklı bir hasta grubu olabileceği belirtilmektedir.³¹

Çalışmamız, axSpA ve nr-axSpA ayrımı yapılmaksızın tüm hastalar değerlendirildiğinde gastrointestinal inflamasyonun radyografik hasarın şiddeti üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. Ancak yukarıdaki argüman radyografik değerlendirmenin tüm grupta global olarak yapılmasının, farklı hastalık gruplarının birlikte değerlendirilmesi nedeni ile sağlıklı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın dikkat çekici bir bulgusu, vaka ve kontrol grubunda yer alan klasik Ankilozan spondilit (radyografik axSpA) hastalarında, inflamatuvar bağırsak hastalığı birlikteliği bulunan klasik AS hastalarına oranla daha ağır radyografik hasarın bulunduğu belirlenmiştir.

Non-radyografik axSpA grubunun özelliğinden dolayı BASRI ile değerlendirilen hasar çoğunlukla sakroiliak eklem için yapılabilir de non-radyografik grupta sakroiliak eklem inflamasyonu gösterilememiş ama vertebrada hasarı olan az sayıda hastanın olduğu bildirilmiştir.³¹ Literatürde, nr-axSpA hastalarının omurga tutulumunun radyografik hasarına yeterli veri bulunmadığından, çalışmamızda yer alan nr-axSpA hastalarının vaka ve kontrol gruplarında yapılan değerlendirmeleri önem taşımaktadır. Bu hastaların Total, Sakroiliak, Lomber ve Servikal BASRI skorları vaka ve kontrol grubunda birbirine benzer olarak saptanmış ve radyografik hasarın nr-axSpA hastalarında (en azından vaka grubu için 13,92 kontrol grubu için 10,31 yıl bulunan ortalama hastalık süresi boyunca) omurganın üst seviyelerine doğru uzanımı olmadığını göstermiştir. Bu açıdan nr-axSpA hastaları axSpA-İBH birlikteliği olan hastalar ile benzer radyografik özellikler göstermektedirler.

Poddubnyy ve arkadaşları tarafından, non-radyografik axSpA hastalarının ancak %12'lik bir kısmının 2 yıl sonra modifiye NY kriterlerine göre klasik AS olarak sınıflandırılabilirliğini bildirilmiştir.²⁶

Rudwaleit ve arkadaşları ise non-radyografik axSpA hastalarının, klasik AS hastalarına oranla daha düşük düzeyde akut faz reaktanlarına ve sakroiliak eklem inflamasyonuna sahip olduğunu bildirilmiştir.²⁸

Geniş bir inepsiyon kohortu olan GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort) te izlenen nr-axSpA hasta grubunun %68,8'ini kadınların oluşturduğu bilinmektedir.³¹

Ankilozan spondilit ve nr-axSpA grupları arasında İBH birlikteliğinin radyografik hasarın şiddetine etkisine dair saptamış olduğumuz bu fark, non-radyografik grubun kadın ağırlıklı, düşük akut faz reaktanları düzeyine sahip

hastalardan oluşması ve bu hastaların iki yılda ancak %12 oranında klasik AS kriterlerini karşıyan progresyona sahip olması, %10-15 civarında bir kısmının ise hiçbir zaman AS'ye dönüşmemesi ile daha hafif seyirli bir aksiyal SpA formu olması ile ilişkilendirebilir.²⁶

Diğer yandan izole klasik AS grubunda daha ağır radyografik hasar, İBH birlikteliğinin radyografik hasarın şiddeti üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu nr-axSpA hastalarında bu etkinin görülmemesi ve özellikle BASRI Sakroiliak skorlarının benzer olması nedeni ile, nr-axSpA ile İBH-axSpA birlikteliğinin erken dönemlerinin radyografik hasarın şiddeti açısından, benzer bir seyir gösterdiğini ve daha hafif seyirli olduğunu düşündürebilir.

Non-radyografik axSpA hastalarının her iki grupta (izole ve İBH/nr-axSpA) da klasik AS'ye geçiş ortalama sürelerinin farklı olabileceği de önemlidir. Çalışmamızda bu iki grup hastalıkta, benzer hastalık süresinde, benzer şiddette radyografik hasar ortaya çıktığı saptanmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir dizayna sahip olduğundan, non-radyografik hasta grubunun ne zaman veya ne kadar bir kısmının radyografik axSpA'a progresyon göstereceği bilgisine ulaşılamamıştır. Primer sonlanım noktamız radyografik hasar olduğundan çalışmamız, izole ve İBH ilişkili axSpA hastalarının hastalık başlangıç yaşları ve sürelerinin birebir eşleştirilmesini gerektirmiştir. Bu nedenle farklı dizaynda bir çalışma ile İBH ile birlikte veya izole nr-axSpA hastalarının klasik AS'e geçiş sürelerinin benzer olup olmadığı değerlendirilebilir. Mevcut çalışmamızın sonuçları ile böyle bir sonuca ulaşmak mümkün görünmemektedir.

Aksiyal spondiloartrit (axSpA) grubu hastalıklar, ilerleyici özellikte eklem hasarı, erozyon, skleroz ve özellikle yeni kemik oluşumu ile karakterize bir hastalık grubudur. Hastaların yaklaşık üçte birinde bu süreç bambu omurga ile sonuçlanmaktadır. Radyografik hasarın, var olan inflamasyonun sekonder bulgusu olduğu ve inflamasyonun düzeyini etkileyen klinik ve laboratuvar parametrelerin (Yüksek CRP ve erkek hasta gibi) radyografik hasarın şiddeti ve progresyonu için önemli olduğu bilinmektedir.

İnflamatuvar Barsak hastalığında benzer şekilde hastaların üçte birinde eklem bulguları görülebilir. Literatürde üveit, HLA-B27, servikal tutulum ve erken yaşta kalça tutulumu gibi parameterlerin radyografik hasarın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren yeterli veri bulunmaktadır. Ancak enteropatik artrit olarak adlandırılan İBH ve SpA birlikteliğinde var olan kronik intestinal inflamasyonun, izole klasik AS hastalarından farklı bir radyografik hasara neden olabileceğine ait yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Benzer şekilde, Aksiyal spondiloartrit hastalarında %5-10 arasında İBH görüldüğü bildirilse de daha yüksek oranda hastanın endoskopilerinde subklinik gastrointestinal inflamasyonun görüldüğü rapor edilmiştir.^{39,41} Asemptomatik hastalarda var olan kronik intestinal mikroi inflamasyonun klinik önemi ve bunun axSpA'nın klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisi ise bilinmemektedir. İntestinal inflamasyonun varlığı ve şiddeti İBH-axSpA olarak adlandırılan bu hastalarda farklılık gösterebilir. Kronik intestinal mikroi inflamasyon ve radyografik hasar literatürde yeteri kadar değerlendirilmemiştir.

Elewaut ve arkadaşlarının bu konuda yaptığı bir çalışmada axSpA hastalarında kronik intestinal mikroi inflamasyonun varlığı ile, manyetik rezonans görüntüleme de saptanan sakroilit ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.⁵³ Ancak intestinal kronik mikroi inflamasyonun bu hastalarda axSpA'nın klinik özelliklerine, tedavi yanıtına ve radyografik progresyonuna olan etkileri bilinmemektedir.

Çalışmamızda intestinal inflamasyonun varlığının radyografik hasar üzerine olan etkisi değerlendirildi. İBH ve SpA birlikteliği ile axSpA hasta grubunda radyografik progresyona etki ettiği bilinen tüm klinik ve laboratuvar parametreler birebir eşleştirildikten sonra benzer hastalık süresine sahip hastalarda ortaya çıkan radyografik hasarın karşılaştırılması yapıldı.

Bulgularımız, İBH axSpA birlikteliği bulunan vaka ve kontrol grubu hastalarında radyografik hasar şiddetinin, benzer klinik ve laboratuvar özelliklerdeki izole axSpA hastalarından (nr-axSpA ve klasik AS tüm grupta)

daha düşük olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu eğilim radyografik axSpA (klasik AS) hastaları değerlendirildiğinde anlamlı olarak daha düşük radyografik hasar lehine olarak saptandı. AS hastalarının BASRI skorları, İBH ve AS birlikte bulunan hastaların BASRI skorlarından anlamlı olarak yüksekti. Bu radyografik farklılık güncel literatürde İBH ilişkili klasik AS'nin (Aksiyal tutulumlu Enteropatik Artrit) izole AS'den farklı bir klinik antite olarak ele alınması ile ilişkilendirilebilir.⁴¹ Özellikle bu hastalık grubunda erkek hasta oranının daha düşük olması, HLA-B27 ilişkisinin daha düşük oranda yer alması genetik özellikler açısından farklı bir hastalık olarak ele alınabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan İBH ve axSpA birlikteliği olan grup, izole non-radyografik axSpA olarak sınıflandırılan hasta grubuna benzemektedir. Çalışmamızda vaka grubunu oluşturan İBH ve axSpA hastalarında HLA-B27 %47,9 oranında pozitif olarak saptandı. Bu oran klasik AS'nin epidemiyolojik çalışmalarında saptanan oranlardan daha düşüktür ve HLA-B27 radyografik hasar ilişkisi nedeni ile daha hafif radyografik hasar konusunda bulgularımızı desteklemektedir. Çalışmamızda radyografik hasara etki eden faktörler birebir eşleştirildiğinden kontrol grubu axSpA hastalarında da HLA-B27 pozitifliği klasik axSpA serilerine göre daha düşük oranda pozitifliğe sahipti. Olasılıkla bu karşılaştırmanın, daha yüksek oranda bir HLA-B27 pozitifliği olan izole axSpA grubu ve İBH-axSpA birlikteliği olan hastalar arasında yapılması daha da şiddetli bir hasar düzeyiyle sonuçlanabilecektir.

İBH ile birlikte seyreden aksiyal artropati, izole (genellikle asemptomatik) sakroiliit, izole inflamatuvar bel ağrısı (SpA'nın diğer belirtileri olmaksızın) ve/veya klasik AS şeklinde görülebilmektedir.⁴¹ Bu klinik gözlemler bulgularımızı daha hafif bir radyografik hasar bulunması konusunda desteklemektedir. Literatürde yer alan bir çalışmada İBH hastalarında %32'e varan oranlarda asemptomatik sakroiliit'in varlığı bildirilmiştir.⁵⁴ Bu durumun klinik önemi ise bilinmemektedir.

Virginia ve arkadaşlarının, sigaranın axSpA hastalarında hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, yapısal hasar ve fiziksel mobilite üzerine etkisi ile ilgili 17 çalışmanın değerlendirildiği derlemesinde, sigaranın

radyografik hasarın progresyonunu arttırmadaki rolü net bir şekilde rapor edilmiştir.⁴⁶ Çoğu çalışmada sigara kullanım öyküsü paket yıl olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda sigara kullanım süresi radyografik hasara etkili olduğundan hastaların kullanım öyküsü iki grupta değerlendirildi; hiç ya da 3 paket yıldan kısa ile 3 paket yıldan uzun olarak kategorik olarak sınıflanladı. Radyografik hasarın progresyonu değerlendirilirken mSASSS ile derecelendirilebilen minimum radyografik değişiklik, en az 2 yıl ara ile çekilen grafiler ile saptanabildiğinden,⁴³ radyografik hasara sigara kullanımının etkisi değerlendirilirken özellikle uzun kullanımı olan grup ile kısa süreli ya da hiç kullanımı olmayan grup hastalar karşılaştırıldı. Vaka grubunun sigara kullanımının ortalama 15.63 paket yıl, kontrol grubunun ise 9.57 paket yıl olduğu saptandı. Hastalar kategorize edildikten sonra vaka ve kontrol aynı olacak şekilde grubunda hastaların %57,6'sının sigara kullanmadığı veya kısa süreli kullanımının olduğu %42,4'ünün uzun süreli sigara kullanımı olduğu saptandı.

Swiss Clinical Quality Management kohortu sonuçları ile anti-TNF ile tedavinin radyografik progresyon üzerine olan etkisinin 4 yıl ve daha uzun süreli ve özellikle sürekli kullanım sonrasında ortaya çıktığını bildirmektedir.³⁸ Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda hastalar ilaç kullanım süresi ve kullanılan ilacın tipine göre birebir eşitlenmişlerdir. Biyolojik ajan çeşitleri (anti-TNF) arasında radyografik progresyon üzerine olumlu ya da olumsuz etki olarak farklılık bildirilmemiş olduğundan ilaç tedavisi kategorisinde anti-TNF ilaç çeşitleri aynı kategoride değerlendirilmiştir. İBH ve axSpA birlikteliğinde bağırsak inflamasyonun varlığı nedeni ile Etanercept tedavide tercih edilen anti-TNF olmaz iken beş izole axSpA hastasında Etanercept kullanımı saptanmıştır. Ancak bu farklılığın radyografik hasar şiddeti üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmamıza vaka ve kontrol grubunda dahil olan 25 hastanın radyografik görüntülemelerinde mNY kriterlerine göre bilateral en az evre 2 sakroiliit veya tek taraflı en az evre 3 sakroiliit derecesinde radyografik

hasarının olmadığı saptansa da sakroiliak MRG' de sakroiliti olduğu tespit edilmiştir. ASAS grubunun aksiyal spondiloartrit kriterlerine göre bu grup hasta axSpA tanısı almış literatürde kabul edilen şekliyle nr-axSpA olarak değerlendirilmiştir.⁶ Bu hastaların radyografik görüntülemeleri BASRI ile skorlanmıştır.

Montilla ve arkadaşlarının REGISPONER (The Spanish Registry of Spondyloarthritis grubunun 15 yıllık takipli 672 axSpA hastası ile yaptıkları çalışmada, hastalar BASRI skoruna göre radyografik hasar var veya yok diye ayrılmış, nr-axSpA olanlarda BASRI ile skorlanmıştır. Bu açıdan nr-axSpA adlandırması radyografik hasarın olmadığı veya BASRI ile radyografik şiddetin saptanamayacağı anlamına gelmemektedir.^{48,49}

Radyografik hasarın şiddeti ile ilgili değerlendirme için yapılan çalışma dizaynı primer sonlanım için seçildiğinden axSpA ve İBH hastalık süreleri ve bu hastalıkların başlangıç yaşları da birebir eşleştirilmiştir. Bu nedenle özellikle non radyografik axSpA ve klasik AS hastalarının hastalık başlangıç yaşı, İBH'nın başlangıç yaşı ile ilgili temporal ilişkiler çalışılmamıştır.

Bulgularımız radyografik hasarın klasik AS hastalarında daha fazla olması nedeni ile intestinal inflamasyonun varlığının yeni kemik oluşumu için "engelleyici" bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle İBH hastaları içerisinde oluşturulacak ve İBH ilişkili axSpA hastalığı bulunan geniş hasta gruplarında axSpA ve/veya İBH klinik özelliklerinin, her iki hastalığı da izole olarak taşıyan hasta grupları ile karşılaştırılmasını primer sonlanım olarak kabul edecek çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

AxSpA'nın varlığının İBH kliniği üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Fakat İBH seyrinde görülen aksiyal eklem tutulumunun İBH'nın aktivitesinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda iki hastalık birlikte geçen sürenin AS'nin progresyonuna anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Bulgumuz İBH aktivitesinden bağımsız gelişen aksiyal eklem inflamasyonu antitesini ile uyushmaktadır.

Diğer bir yandan çalışmamızda İBH ve SpA birlikte geçen sürenin radyografik hasarın şiddeti ile korelasyon analizine bakılınca anlamlı düzeye ulaşmasa da hem nr-axSpA hem de klasik AS grubunda lomber ve servikal vertebraların BASRI skoları ile negatif korelasyon eğiliminde olduğu görülmektedir.

AxSpA'da vertebrada kemikte birbiri ile yakın ilişkili ama zıt olan iki şekillenme süreci mevcuttur. Biri vertebranın kortikol zonunda, zigapofizial eklemlerde ve anterior longitudinal ligamanda yeni kemik oluşumu iken diğeri vertebral korpusun trabeküler zonundaki yoğun kemik kaybıdır. Aksiyal spondiloartritlerde inflamasyonun yıkıcı etkisi ile yeni kemik oluşumunun eş zamanlı olması ilgili birden çok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan biri hastalığın atak ve remisyon dönemlerinde kemikte ayrı süreçlerin olduğunu, atak döneminde yoğun inflamasyon ile kemik kaybı olduğunu, remisyon döneminde ise yapım sürecinin aktive olduğunu ve bu aktivasyonun skleroz ve yeni kemik oluşumuna neden olduğunu savunmaktadır.⁵⁵

Lories ve arkadaşlarının hipotezi asıl hastalığın entezal bir stresle başladığını, progenitor hücrelerin entezal strese iki farklı şekilde cevap verdiğini; ilkinde yeni dokumu oluşumu yönünde sitokinlerin (yeni kemik oluşumu ile ilgili süreç) ikincisinde ise kronik inflamasyona neden olacak sitokinlerin salgılandığını, bazı faktörlerin yeni doku oluşumu ve kronik inflamasyon fenomenlerinin dengesini değiştirebileceğini, İBH'nın kronisite yönünde dengeyi değiştirdiğini TNFa'nın ise ikili rol oynayabileceğini söylemektedir. Bu bilgiler İBH'nın axSpA hastalarında yeni kemik oluşum sürecini etkileyerek radyografik hasarı "engelleyici" olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁵

6.SONUÇ

Bulgularımız İBH-Aksiyal Spondiloartrit birlikteliğinde, özellikle AS (radyografik aksiyal SpA) alt tipindeki hastalarda radyografik hasar şiddetinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, literatürde tartışılan iki hipotez ile uyumludur. Bunlardan biri “Enteropatik artrit” in aksiyal tutulumu olarak adlandırılan İBH ilişkili AS’nin izole AS’ den daha hafif radyografik hasara neden olan farklı seyirli bir hastalık olabileceği diğeri ise kronik intestinal inflamasyonun SpA’da yeni kemik oluşumunu baskılıyor olabileceği hipotezidir.

Enteropatik artrit’in farklı bir klinik antite olduğundan mı yoksa var olan intestinal inflamasyonun yeni kemik oluşumu üzerine baskılayıcı etkisinden mi radyografik hasarın daha ılımlı olduğu konusu literatürde araştırılmaya ve tartışılmaya değerdir.

KAYNAKLAR

1. Dougados M, Landewe R., *Spondyloarthritides: pathogenesis, clinical aspect and diagnosis*. In: Bijlsma JWJ, eds. *Eular compendium of rheumatic diseases*. 1st ed. London: BMJ Publishing Group; 2009. p.92-116
2. Weisman MH, et al., *The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10*. Ann Rheum Dis 2013;72(3) p.369-73
3. Rudwaleit M, et al., *How to diagnose axial spondyloarthritis early*. Ann Rheum Dis 2004; 63(5) p.535-43
4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57(2) p.85-9
5. Dougados M, et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum 1991;34(10) p.1218-27.
6. Rudwaleit M, et al., *The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection*. Ann Rheum Dis 2009;68(6) p. 777-83
7. Brown MA, et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment*. Arthritis Rheum 1997;40(10) p.1823-8.
8. Khan MA. *Race-related differences in HLA association with ankylosing spondylitis and Reiter's disease in American blacks and whites*. J Natl Med Assoc 1978;70(1) p.41-2.
9. Sorrentino R, Böckmann RA, Fiorillo MT. *HLAB27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity*. Mol Immunol 2014;57(1) p.22-7.
10. Mathieu A. et al., *The interplay between the geographic distribution of HLA B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis*. Autoimmun Rev 2009;8(5) p.420-5.
11. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. *HLAB27 misfolding and ankylosing spondylitis*. Mol Immunol 2014;57(1) p.44-51.
12. Engin YILMAZ, *Spondiloartritlerin Genetiği*, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-SpecialTopics 2015;8(1) p.14-23
13. Fatoş Önen, *Spondiloartrit Epidemiyolojisi*, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-SpecialTopics 2015;8(1) p.6-13
14. Stolwijk C et al., *Epidemiology of spondyloarthritis*. Rheum Dis Clin North Am 2012;38(3) p.441-76
15. Gofton JP et al., *Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population*. Ann Rheum Dis 1966;25(6) p.525-7.

16. Gran JT, Mellby AS, Husby G. *The prevalence of HLA-B27 in Northern Norway*. Scand J Rheumatol 1984;13(2) p.173-6.
17. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. *Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study*. Scand J Rheumatol 2007;36(1) p.14-21.
18. Onen F, et al. *Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey*. J Rheumatol 2008;35(2) p.305-9
19. Yargucu Figen et al., *non-radyografik aksiyal spondiloartrit kavramı, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-SpecialTopics*2015;8(1)
20. Geirsson AJ, et al., *Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland a nationwide study*. Clin Exp Rheumatol 2010;28(3):333-40.
21. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. *Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients*. Radiology 2011; 258 p.192.
22. Weber U, Maksymowych WP. et al *Advances challenges in spondyloarthritis imaging for diagnosis and assessment of disease*. Curr Rheumatol Rep 2013;15(8):345.
23. Garrett S, et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol 1994; 21(12) p.2286-91
24. Calin A, et al. *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. J Rheumatol 1994;21(12) p.2281-5
25. Mau W, et al. *Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup*. J Rheumatol 1988;15(7) p.1109-14
26. Poddubnyy D, Rudwaleit M, et al. *Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis 2011;70(8): p.1369-74.
27. Rudwaleit M, et al. *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal*. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): p770-6.
28. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. *The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort*. Arthritis Rheum 2009;60(3): p.717-27.
29. Poddubnyy D, Sieper J. *Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical,*

- epidemiological and therapeutic assesment. Curr Opin Rheumatol* 2014;26(4):377-83
30. Ciurea A, et al. *Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. Arthritis Rheum* 2013;65(12):3096-106
31. Sieper J, van der Heijde D. *Non-radiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis Rheum* 2013;65: 543–51.
32. Levent Kılıç, Şule Apraş Bilgen. *Spondiloartritlerin Konvansiyonel Tedavileri, Türkiye Klinikleri J Rheumatol-SpecialTopics* 2015;8(1) p.56-61
33. Sandborn WJ, et al. *Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebocontrolled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):203-11.
34. Chen J, Liu C. *Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
35. Padovan M, Castellino G, Govoni M, Trotta F. *The treatment of the rheumatological manifestations of the inflammatory bowel diseases. Rheumatol Int* 2006;26(11):953-8.
36. Sieper J, et al. *Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebocontrolled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-22.
37. Braun J, et al. *Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36.
38. Molnar C1 et al. *TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):63-69
39. De Vos, M., et al., *Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. Gastroenterology*, 1996. 110(6): p. 1696-1703.
40. Orchard TR1, *Management of arthritis in patients with inflammatory bowel disease, Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012 May;8(5):327-9.
41. Sheila L et al. *Inflammatory bowel disease associated arthropathy, Muskuloskeletal Med* (2011) 4: 123-131
42. Pınar Öztop Çiftkaya, Demet Ofluoğlu, *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ile İlişkili Eklem Bulguları. Güncel Gastroenteroloji* 2015 Mart; 19(1):43-47
43. Van der Heijde D, et al, *Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in*

- ankylosing spondylitis: progress report of the ASAS Working Group. J Rheumatol* 1999;26 p.951–4
44. Wanders AJ, et al. *What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. Arthritis Rheum* 2004;50p.2622–32.
 45. Ramiro Sofia et al. *Erosions and Sclerosis on Radiographs Precede the Subsequent Development of Syndesmophytes at the Same Site: A Twelve-Year Prospective Followup of Patients With Ankylosing Spondylitis, Arthritis & Rheumatology* Vol. 66, No. 10, October 2014, p. 2773–2779
 46. Virginia Villaverde-García et al. *The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.11.004>*
 47. Louie Grant H, et al. *Measurement and Treatment of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: Lessons Learned from Observational Studies and Clinical Trials, Curr Opin Rheumatol.* 2014 Mar; 26(2): 145–150.
 48. Atagündüz et al. *Determinants of Early Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol* 2010;37;2356-2361
 49. Montilla Carlos et al. *Ankylosing Spondylitis without Axial Progression: Analysis of Associated Factors <http://www.jrheum.org/content/early/2014/10/28/jrheum.140018>*
 50. Kirsten Mackay, et al. *The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI); Arthritis & Rheumatism* Vol 41, No 12, December 1998, PP 2263-2270
 51. Aaverns HL, et al. *Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). Br J Rheumatol* 1996;35(4):373-6.
 52. Gürer Gülcan, *Ankilozan spondilitli hastalarda kullanılan radyolojik indekslerin karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi FTR Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*
 53. Elewaut D. Van Praet L, et al. *Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort Ann Rheum Dis* 2014;73: 1186–1189. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203854
 54. McEniff N, et al. *Asymptomatic sacroilitis in inflammatory bowel disease. Assesment by Computed Tomography. Clin Imaging.*1995;19: 258-62

55.Lories JU. et al. *Progress in spondyloarthritis : Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis* Arthritis Research & Therapy 200911:221



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Fırat	Soyadı	BALUKEN
Doğum Yeri	Bingöl	Doğum Tarihi	31.07.1989
Uyruğu	T.C	Tel	+90533 204 5447
E-mail	firat.baluken@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları ABD	2018
Erasmus	Universitätsklinikum Magdeburg - Deutschland	2017
Erasmus	Ospedale Universitaria Careggi – Firenze-İtalia	2016
Lisans & Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng)-Ankara-Türkiye	2013
Lise	Elazığ Fen Lisesi-Elazığ-Türkiye	2006

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Asistan Doktor	Marmara Üniversitesi Hastanesi İç hastalıkları ABD	4

Yabancı Diller

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İleri	İleri	İleri
Almanca	Orta	Orta	Orta

Bilgisayar Becerisi

Program	Kullanma Becerisi
MS Windows & MS Office	Çok iyi
SPSS	İyi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr.. Fırat Baluken





Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.019
	PROJE ADI	Aksiyel Spondiloartropatili Hastalarda İnflamatuar Barsak Hastalığının Birlikteliğinin Radyografik Progresyon Şiddetine Etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr. Mehmet Pamir ATAGÜNDÜZ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 05.01.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	--

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılımı	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	