



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA, TAKİPTE
DEĞİŞEN RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ESRA ERPEK

YANDAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2023

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA, TAKİPTE
DEĞİŞEN RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ESRA ERPEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SERVET AKAR

İZMİR- 2023

TEŞEKKÜR

Yandalımı bu klinikte yaptığım ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi her zaman gururlu ve şanslı hissettiren çok değerli hocam Prof. Dr. Servet Akar başta olmak üzere,

3 yıllık süreç boyunca her durumda fikrini aldığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim; bize hem hocalık hem de ablalık yapan Prof. Dr. Dilek Solmaz'a,

Bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Mustafa Özmen ve Uzm. Dr. Sercan Gücenmez'e,

3 yılı birlikte keyifle geçirdiğim tüm fellow ve asistan arkadaşlarıma,

Daima uyum içinde çalıştığımız; bize her zaman iyi niyeti ve güler yüzü ile destek olan, tecrübelerinden yararlandığımız, başta klinik hemşiremiz Filiz Koç olmak üzere tüm hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayattaki en büyük şansım aileme ve eşim Suat Karaova'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Amaç: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniğinde takip edilen radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) hastalarının ort 5,4±2,1 (min. 1-max 11) yıllık takip sürecinde radyografik aksiyal spondiloartrite (r-axSpA) progresyon oranlarının ve progresyona etkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Method: Çalışmaya axSpA tanısıyla takipli; en az 1 pelvis anteroposterior grafisi (AP) olan 696 hasta alındı ve bu hastalara ait, 1447 grafi tanıya ve kronolojiye kör olarak tek okuyucu tarafından değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, bazal laboratuvar tetkikleri ve bazal hastalık aktivite, fonksiyon ve yaşam kalitesi ölçekleri, tedavi durumları kaydedildi. ort 5,4±2,1 takip sürecinde Nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progresyon oranı hesaplandı; r-axSpA'ya progresyon üzerinde etkili olabilecek faktörler "The Generalized Estimating Equations (GEE)" analiz yöntemi ile test edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 367 nr-axSpA hastasına ait 764 grafi dahil edildi. İkiyüz dokuz hastanın en az bir takip grafisi mevcuttu. En az bir takip grafisi olan 209 hastadan; 57'si (%27.3) nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese oldu. İkinci yılda görüntülenmesi olan 178 hastanın 29'unun (%16.29), beşinci yılda görüntülenmesi olan 119 hastanın 25'inin (%21.73) ve sekizinci yılda görüntülenmesi olan 37 hastadan 9'unun (%21.62) progrese olduğu görüldü. Yapılan tek değişkenli GEE analizinde hastaların nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progresyon üzerinde etkili faktörler; eğitim düzeyinin düşük olması (<8 yıl), C-reaktif protein yüksekliği, ve BASMI ile değerlendirilen spinal mobilitenin kötü olması, ASAS'a göre aile öyküsünün olması şeklinde tespit edildi. Multivariate analiz için oluşturulan modelde eğitim düzeyinin düşük olması, aile öyküsü ve C-reaktif protein değerinin yüksekliği nr-axSpA'nın r-axSpA'ya ilerlemesinde bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç: Non-radyografik-axSpA hastalarının r-axSpA'ya progresyonu diğer çalışmalarla benzer şekilde CRP yüksekliği ile ilişkili görünmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak aile öyküsü varlığının ve eğitim düzeyinin düşük olmasının da (<8yıl) r-axSpA'ya progresyona etkili olabileceğini tespit ettik. Bu analizde r-axSpA'ya progresyon ile ilişkili olduğu görülen BASMI yüksekliği ise neden değil ilerlemenin bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: nr-axSpA, direkt grafi, sakroiliyak eklem, progresyon

ABSTRACT

Objectives: We aimed to investigate the radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) progression rates and the factors affecting the progression of patients with non radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) followed in İzmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine Rheumatology Clinic.

Methods: The study was followed up with a diagnosis of axSpA; 696 patients with at least 1 pelvic anteroposterior radiograph (AP) were taken, and 1447 radiographs of these patients were evaluated by a single reader blind to diagnosis and chronology. Demographic and clinical characteristics of the patients, baseline laboratory tests and baseline disease activity, function and quality of life scales, and treatment status were recorded. Nr-axSpA to r-axSpA progression rate was calculated during the mean follow-up period of $5,4\pm 2,1$; The factors that may have an effect on the progression to r-axSpA were tested with the "The Generalized Estimating Equations (GEE)" analysis method.

Results: In this study 764 pelvic radiographs of 367 patients with nr-axSpA were included. Two hundred and nine patients had at least one follow-up radiograph. Of 209 patients with at least one radiograph; 57 (27.3%) progressed from nr-axSpA to r-axSpA. It was seen that 29 of 178 patients (16.29%) who had imaging in the second year, 25 (21.73%) of 119 patients who had imaging in the fifth year, and 9 (21.62%) of 37 patients who had imaging at the eighth year were progressed. Factors affecting the progression of patients from nr-axSpA to r-axSpA in univariate GEE analysis; low education level (<8 years), high C-reactive protein, poor spinal mobility as assessed by BASMI, and family history according to ASAS. In the model created for multivariate analysis, low education level, family history and high C-reactive protein value were found as independent variables in the progression of nr-axSpA to r-axSpA.

Conclusion: The progression of non-radiographic-axSpA patients to r-axSpA seems to be associated with elevated CRP, similar to other studies. In this study, unlike other studies, we found that the presence of family history and low education level (<8 years) may also be effective in the progression to r-axSpA. BASMI elevation, which was found to be associated with progression to r-axSpA in this analysis, can be considered as a result of progression, not a cause.

Key words: Nr-axSpA, X-ray, sacroiliac joint, progression

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLER.....	2
2.1.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT PATOFİZYOLOJİSİ	2
2.1.1.a.Patogenez	
2.1.2. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.1.3.KLİNİK BULGULAR ve TANI	5
2.1.3.a.Klinik Bulgular	
2.1.3.b.Sınıflama Kriterleri	
2.1.3.c.Fizik Muayene	
2.1.3.d.Laboratuvar	
2.1.3.e.Görüntüleme	
2.1.4. AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLERDE TEDAVİ	14
2.1.4.a. Nonfarmakolojik Tedaviler	
2.1.4.b.Biyolojik dışı farmakolojik Tedaviler	
2.1.4.c.Biyolojik Tedaviler	
3.YÖNTEMLER.	16
3.1.Hastalar	
3.2.Etik Kurul	
3.3.İstatiksel Analiz	
4.BULGULAR.	19
4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	
4.2. R-axSpA'ya progrese olan ve olmayan hastaların karşılaştırmalı değerlendirmesi	
4.3. R-axSpA'ya progresyonun longitudinal değişimini etkileyen faktörler	
5.TARTIŞMA.	26
6.KAYNAKÇA.	30

KISALTMALAR

AxSpA: Aksiyal Spondiloartrit

AS: Ankilozan Spondilit

r-axSpA: Radiografik Axspa

nr-axSpA: Non-Radiografik Axspa

MRG: Magnetik Rezonans Goruntuleme

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society

mNY kriterleri: Modifiye New York kriterleri

pSpA: Periferik Spa

csDMARDs: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

TNFi: Tümör Nekroz Faktör İnhibitörü

SİE : Sakroiliak Eklem

AP: Anteroposterior

IBA: İnflamatuar bel ağrısı

IBH: İnflamatuar bagirsak hastaligi

CD: Crohn Hastaligi

NSAİİ: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar

csDMARDs: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

TNFi: Tümör Nekroz Faktör İnhibitörü

MTX: Metotreksat

SLZ: Salazoprin

LEF: Leflunomid

IL-23: İnterlökin 23

IL-23R:İnterlökin 23 Reseptörü

IL-17: İnterlökin 17

JAK: Janus kinaz

HLA-B27: Human Lökosit Antijen B 27

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

ERAP1: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-reaktif protein

ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metrology İndeks

VAS: Görsel Analog Skalası

ASQoL: Ankilozan Spondilit Yasam Kalitesi Ölçegi

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi

STIR: Short Tau Inversion Recovery

CRP: C-reaktif protein

mSASSS: Modifiye Stoke AS Omurga Skoru

BME: Kemik İliği Ödemi

VKI: Vücut kitle indeksi

GEE: Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri

Tablo Listesi

Tablo 1. Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri

Tablo 2. Aksiyal ve periferik spondiloartrit tanısında ASAS sınıflama kriterleri

Tablo 3. nr-axSpa Hastalarının bazal karakteristikleri

Tablo 4. Takip yılına göre progresyon yüzdeleri

Tablo 5. nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese olan ve olmayan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 6. nr-axSpa dan r-axSpA ya progresyon ile hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu

Tablo 7. Bazalde nr-axSpa dan r-axSpA ya progresyon ile ilişkili parametrelerin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 8. Yıllara göre progrese hastaların özellikleri karşılaştırma tablosu

Tablo 9. nr-axSpA dan r-axSpA ya progresyonda etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli GEE analiz sonuçları

Şekil Listesi

Şekil 1. Bilateral sakroiliak eklemdede total ankiloz ve lomber sindesmofit görünümü

Şekil 2. Çalışma akış şeması



1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyal spondiloartrit (axSpA), %0,1 ile %1,4 arasında prevalansa sahip; aksiyal iskeletin kronik enflamatuar hastalığıdır (1). Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti “Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)” sınıflandırma kriterleri kullanılarak axSpA'yı sınıflandırmak mümkündür (2). Semptom başlangıcı <45 yaş ve kronik bel ağrısı olan hastalar, görüntüleme koluna göre konvansiyonel radyografilerde sakroiliak eklemlerde (SİE) şüphesiz yapısal değişiklikleri saptanırsa radyolojik (r)-axSpA veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde SpA ile ilişkili kemik iliği ödemi varsa non radyografik (nr)-axSpA olarak sınıflandırılabilir (3). AxSpA'nın karakteristik bulguları, SİE'lerde ve spinalde enflamatuar, osteodestrüktif ve osteoproliferatif değişiklikleri içerir. Sakroiliit, spondilit, aseptik spondilodiskit ve vertebraların posterior elemanlarının enflamasyonu, axSpA'da (4) aksiyal iskeletteki tipik enflamatuar belirtilerdir ve daha sonra sindesmofitler ve ankiloz gibi yeni kemik oluşumuna yol açar. Bu hasta grubundaki ana tedavi hedefi semptomların kontrolü ile yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve yapısal hasarın önlenmesidir (5).

Spondiloartrit tanısında ve izleminde direkt grafiler en önemli araçlardır. Direkt grafilerde modifiye New York (mNY) kriterlerine göre sakroiliak eklemlerde görülebilecek değişiklikler 5 evre olarak tanımlanmıştır (6) Bu kriter setinde r-axSpA veya diğer adı ile ankilozan spondilit (AS) varlığı için iki taraflı evre 2 veya tek taraflı en az evre 3 sakroiliit varlığı gereklidir. Bu nedenle daha düşük evre değişikliklerin varlığı tanısız olmamaktadır. Sakroiliak eklemlerin direk grafilerde değerlendirilmesi özellikle tanı ve sınıflandırmada büyük öneme sahipken progresyon için önemi sınırlıdır. AS'li hastalarda 4 yıla varan takip süresinde sakroiliak eklemlerde progresyonun %9 oranında görüldüğü ve bu açıdan sakroiliak eklem değişikliklerinin takibinin minör öneme sahip olduğu bildirilmiştir (7) ancak nr-axSpA hastalarında yıllık progresyon açısından takibin uygun olabileceği düşünülmektedir. Non radyografik-axSpA'lı hastaların bir kısmı hiçbir zaman r-axSpA geliştirmezken, bazıları nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese olabilmektedir (8). Bu değişimin hızı ve predispozan faktörleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (9, 10).

Biz de çalışmamızda; İKÇÜ Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğinde düzenli olarak takip edilen nr-axSpA hastalarının bazalde ve rutin takipte çekilen pelvis anteroposterior (AP) grafilerini değerlendirerek hastalığı nr-axSpA'dan r-axSpA'ya geçiş ve SİE'lerde yapısal hasarın progresyonu ile ilişkili faktörler yönünden retrospektif değerlendirmeyi amaçladık.

2.

GENEL BİLGİLER

2.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLER

Spondiloartrit (SpA) ortak patofizyolojik, klinik, genetik ve görüntüleme özelliklerini taşıyan heterojen bir grubun genel tanımlamasıdır. Klinik bulguları ve görüntüleme özelliklerine göre axSpA ve periferik SpA (pSpA) olarak iki gruba ayrılır. Aksiyal SpA başlıca aksiyal iskeleti etkileyen, İnflamatuar bel ağrısı (IBA) ile karakterize ve buna eşlik eden görüntüleme bulguları ile öne çıkmaktadır. Aksiyal SpA görüntüleme bulgularına göre iki alt grupta değerlendirilmektedir. Radyografik axSpA; SİE’lerde direkt grafilerde tanınal değişiklikleri olan hastaları, nr-axSpA ise SİE MRG’de inflamatuvar değişiklikleri olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Klinik koldan da; HLA-B 27 pozitif hastalar en az iki SpA bulgusu varsa aksiyel SpA olarak değerlendirilebilir. Periferik SpA ağırlıklı olarak periferik artrit, entezit veya daktilit ile beraberinde spondiloartritlere eşlik edebilecek diğer klinik, labaratuvar ve görüntüleme bulgularının eşlik ettiği klinik durumdur.

2.1.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT PATOFİZYOLOJİSİ

2.1.1.a. Patogenez

Spondiloartritlerin altında yatan patofizyolojik faktörlerin saptanması; hastalık tanı ve sınıflamasının yanında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve sonuç ölççeklerinin ortaya konulmasında da yardımcı olacağı düşünülmektedir.

HLA-B27’nin patogenezdeki rolü: AS’nin genetik temelleri ile ilgili ilk çalışmalar aile ve ikiz çalışmalarıdır (11, 12). AS için major genetik faktör, bir sınıf I major histokompatibilite komponent (MHC) molekülü olan HLA-B27’dir. Çalışmalarda HLA-B27 dışında AS pateogenezinde rol alan farklı MHC-I allelleri (HLA-A2, HLA-B13, HLA-B40, HLA-B47) yanında MHC-II allerinden HLA-DRB1*0103 de bildirilmiştir (13-16). HLA-B27 sıklığı sağlıklı kontrollerde %4-8 oranında bildirilirken, AS hastalarının %75-95’inde saptanabilir (17-20). Ancak HLA-B27 pozitif olan hastaların yalnızca %2’si AS geliştirir. Bu nedenle HLA-B27 pozitifliği önemli, ancak hastalığın gelişimi için yeterli değildir. Ayrıca, AS’de HLA-B27’nin B*27:05, B*27:02 ve B*27:04 alt tipleri hastalık gelişimi ile açıkça ilişkili bulunurken B*27:06 ve B*27:09 alleleline sahip bireylerde klasik AS görülmeyebilmektedir (20).

HLA-B27’nin hastalık patogenezindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır ancak bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Artrejenik peptit hipotezinde; HLA-B27 molekülünün, CD8 pozitif T lenfositlerine “artritogenik peptidi” sunarak rol oynadığı düşünülmüştür ancak henüz AS’ye

neden olabilecek bir artrejenik peptit tanımlanmamıştır. Diğer bir hipoteze göre HLA-B27 molekülünün $\beta 2$ mikroglobulin içermeyen serbest ağır zincirlerinin hücre yüzeyinde eksprese edilerek killer immünglobulin like reseptörler (KIRs) gibi ilgili reseptörler aracılığı ile enflamasyonu tetikledikleri ileri sürülmüştür. Ayrıca sağlıklı kontrollere göre AS hastalarında KIR3DL1 eksprese eden natural killer hücrelerinin arttığı da gösterilmiştir (21). Katlanmamış protein yanıtı hipotezinde; HLAB27 serbest ağır zincirinin, endoplazmik retikulum içerisinde, $\beta 2$ mikroglobulin ve peptid ile birleşmeden önce yanlış katlandığı ve sonuçta “katlanmamış protein yanıtı” (*unfolded protein response: UPR*) aracılığı ile proenflamatuar sitokinlerin salınımı sonucu enflamasyonu tetikleyebileceği de düşünülmektedir (22). HLA-B27 transgenik ratlarda UPR aktivasyonu görülmüş ve hastalık ile ilişkilendirilmiştir (21,23). Ancak, AS’li hastalarda barsak, sinovyum ve kanda artmış UPR gösterilememiştir (24, 25).

Ankilozan Spondilit patogenezinde endoplazmik retikulum aminopeptidazlarının rolü:

Tüm genom ilişki çalışmalarında (*Genome-wide association; GWAS*) endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) AS ile güçlü ilişkili bulunmuş (26, 27). AS ailelerinde yapılan bir çalışmada ERAP1/ERAP2 haplotipinin AS ile ilişkili olduğunun bildirilmesini takiben (28). Ardından ERAP1 ve ERAP2’nin AS ile ilişkisi çok sayıda populasyon ve büyük kohort çalışmalarında doğrulanmıştır (29). Azalmış ERAP1 fonksiyonunun AS’den koruyucu olduğu düşünülmektedir. ERAP1 ve ERAP2 dışında M1 aminopeptidaz ailesinin diğer bir üyesi olan puromycin-sensitive aminopeptidase (NPEPPS)’in AS ile bağlantısı da araştırılmaktadır.

Ankilozan Spondilit ve SEC 16A: Yakın zamanlı çalışmalarda HLA-B27 pozitif AS hastalarının aile bireylerinde SEC16A geni üçüncü eksonunda 9 baz çiftinde nadir bir mutasyon saptanmış (30). HLA-B27 ve SEC16A delesyonuna sahip tüm aile bireylerinde axSpA geliştiği bildirilmiş. SEC16A varyasyonunun immün yanıtı değiştirerek HLA-B27’nin hücre yüzeyine geçişini etkilediği düşünülmektedir.

Ankilozan Spondilitte Otofaji: Spondiloartrit ilişkili bir hastalık olan Crohn hastalığının (CD) otofajide önemli genler olan ATG16L1, IRGEM ve LRRK2 ile ilişkisi gösterilmiştir. Son zamanlarda UPR’den ziyade otofajinin AS ve CD’da barsak enflamasyonunda önemli rolü olduğu öne sürülmüştür (24). AS hastalarının barsaklarında ve HLA-B27 pozitif CD’da katlanmamış MHC-1 serbest ağır zinciri ve otofaji markerları ile lamina propriadan da IL-23 salınımının arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte AS ve otofaji arasında güçlü bir genetik ilişki gösterilememiştir.

Barsakların AS patogenezinde rolü: Spondiloartritli hastalarda intestinal mikrobiyanın intestinal enflamasyonu başlattığı veya sürdürdüğü düşünülmektedir. Doğal ratlar ile HLA-B27 pozitif ratlarda çekal mikrobiyada anlamlı farklılık saptanmıştır (31). Ek olarak SpA

hastalarında barsaklarda anormal doğal ve kazanılmış immun sistem aktivasyonu görülmüştür. AS hastalarında barsaklarda artmış IL-23 düzeyinin de intestinal immun yanıtın düzenlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülür. Bu sonuçlar aslında AS patogenezinde bakterilerin ve doğal ve kazanılmış immun yanıtın birlikte rol aldığına işaret ediyor olabilir.

Ankilozan spondilit patolojisinde yeni kemik formasyonu: AS patolojisinde enflamasyon kadar osteoproliferyasyonda önemli rol oynar. Spinal ve periferik eklemlerde yeni kemik formasyonu enflamasyona ve osteodestruksiyona karşı tamir edici bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Endokondral ve intramembranöz ossifikasyon AS’de kemik formasyonu patogenezinde öncelikle ileri sürülen mekanizmalardır. Bone morphogenic proteinler (BMPs) osteoblastik gen transkripsiyon ve eklem ankilozunda rol oynar (32). Anormal BMP sinyal yolağının AS patogenezinde rol aldığı düşünülür. BMP2, BMP4, BMP6, BMP7’nin AS hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir (32). Wnt sinyal yolağının AS’de kemik formasyonu patogenezinde rolü olduğu düşünülür. Wnt yolağı Dickkopf-1 (DKK-1) ve sklerostin tarafından regüle edilir. AS hastalarında kemik yeniden şekillenmesinde Wnt yolağı ve antagonistlerinin dengesinin önemli olabileceğini düşündürür şekilde serum DKK-1 ve sklerostinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu yönünde bulgular elde olunmuştur (33, 34). Osteoblastogeneizde rol aldığı düşünülen diğer bir yolak Hedgehog yolağıdır ve bu yolaktaki ligandlardan Indian Hedgehog (Ihh)’ın endokondrial ossifikasyonda önemli rol oynadığı ve AS hastalarında serum düzeyinin yüksek olduğu biyolojik tedavi sonrası düzeyinin düştüğü ve yine HLA-B27 pozitif bireylerde, HLA-B27 negatif bireyler ve sağlıklı kontrollere göre düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (35, 36). Makrofaj migration inhibitory factor (MIF)’ün AS veromatoid artrit(RA) hastalarında yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte MIF’in kemik remodelinginin iki tarafında da görev aldığı düşünülmektedir. Interlökin 23 (IL23)/interlökin 17 (IL17) yolağının AS patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim IL23’ün aşırı ekspresyonunun AS hastalarında enteziti ve yeni kemik oluşumunu indüklediği yönünde bulgular elde olunmuştur (37). IL23 gibi IL17’de kemik remodelinginde, prostoglandin E2/ epoprostenol E etkileşiminin AS’de inflamatuvar yolakta rol alabilir.

2.1.2. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Spondiloartrit prevalansında; çalışılan ülke veya bölgedeki genetik geçmişe ve vaka tanımında kullanılan kriterlere bağlı olarak önemli farklılıklar görülebilmektedir. AS prevalansı, HLA-B27 prevalansına da bağlı olarak Avrupa’da yüzde 0,12 ile 1,0 arasında ve Asya’da yüzde 0,17, Latin Amerika’da yüzde 0,1 ve Afrika’da yüzde 0,07 olarak bildirilmiştir. AS’nin Latin Amerika ve Afrika’daki düşük prevalansı kısmen, bu bölgelerin HLA-B27 prevalansının en düşük

olduğu bölgeler olmasından kaynaklanmaktadır (40).

AS ve nr-axSpA en sık görülen SpA tipleridir. Aksiyal SpA'nın prevalansının, AS'den iki ila üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir (38,39). İzmir'in Balçova ve Narlıdere bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmada Türk toplumuna göre standardize edilmiş SpA prevalansı %1.05, AS prevalansı ise %0.49 olarak bulunmuştur (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde, her birinin yaklaşık % 0.35'lik bir prevalansı bildirilmiştir (42). Erkek/kadın oranı AS'de 2:1 ve nr-axSpA'da 1:1'dir (43), ancak kadınlarda sıklıkla tanıda gecikme vardır (44). Aksiyal SpA'nın aksine periferik SpA'daki cinsiyet dağılımı erkekler ve kadınlar arasında eşittir (45).

2.1.3.KLİNİK BULGULAR ve TANI

2.1.3.a. Klinik Bulgular

Hastalığın en erken tutulumu sıklıkla sakroiliak eklemden başlamak üzere spinal inflamasyon olduğundan sık görülen başlangıç yakınması kronik bel ağrısı ya da sabah tutukludur.

Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki enflamasyona entezit denir ve bu hastalarda gözlenen önemli bir periferik tutulumdur. Klinikte en sık aşıl tendiniti ve plantar fasiit şeklinde görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve ağrı nedeni ile yürüme zorluğundan şikayet ederler.

SpA hastalarında diğer bir periferik tutulum özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimetrik ve oligoartiküler etkileyen periferik artrittir. AS'de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da önemlidir.

Daktilit, psöriatik artrit ve reaktif artritte daha sık olmak üzere tüm spondilitlerde görülebilen bir periferik tutulum şeklidir.

Spondiloartritli hastaların hemen tüm alt tiplerine eşlik edebilen eklem-dışı tutulumlar gözlenebilmektedir. Göz (akut anterior üveit, konjunktivit), cilt (psoriasis, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum) ve mukoza (ülseratif kolit veya crohn hastalığı, oral aftlar, prostatit, servisit, üretrit) tutulumları bunların başlıca örneklerini oluşturmaktadır.

Spondiloartrit tanısı için spesifik tanısal test yoktur, bu hastalıklarda otoantikorlar gözlenmez. HLA-B27'nin de tanısal değeri sınırlıdır.

2.1.3.b.Sınıflama Kriterleri

Ankilozan spondilit (radyografik axSpA), spondiloartrit grubunun en sık görülen ve en şiddetli alt tipidir ve diğer alt tiplerin de sonucu olabilir. Roma kriterleri AS sınıflaması için 1961 yılında geliştirilmiştir (46) ancak bu kriterlerden göğüs ağrısının özgülüğünün düşük olması ve üveitin duyarlılığı epeyce düşük bulunması nedeni ile terk edilmiştir. Sonrasında 1966 yılında New York kriterleri geliştirilmiştir (47). Bu kriter setinde ise sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda radyolojik sakroiliit varlığı gerekli görülmüştür.

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri (6)

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

Son olarak 1984 yılında ileri sürülen modifiye New York kriterlerinde dorsolumbar ağrı kriteri Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve İBA özellikleri vurgulanmıştır (Tablo 1) (6).

Manyetik Rezonans Görüntüleme ile, 2000'li yılların başlarından itibaren enflamasyonun radyografik sakroiliit saptanmasından yıllar önce tespit edilebileceği anlaşılmış ve hastalığın erken dönemlerinde kullanılabileceği görülmüştür (48). Bunun sonucu olarak, ASAS 2009'da axSpA ve 2011'de pSpA için yeni sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. Ayrıca aksiyal spondiloartriti "radyografik" ve "radyografik olmayan" aksiyal SpA olarak ayırmıştır (49, 50). Bu kriterlerin SpA hastalarında sensitivitesi %80, spesifitesi %83 bulunmuştur (51).

Tablo 2. Aksiyal ve Periferik Spondiloartrit tanısında ASAS sınıflama kriterleri

≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı <45 yaş hastalarda		Sadece periferik semptomu olan hastalarda
Görüntülemelerde Sakroiliit ≥ 1 SpA Bulgusu	HLA-B27+ ≥ 2 diğer SpA bulgusu	Artrit, entezit veya daktilit +
• İnflamatuvar bel ağrısı • Artrit • Entezit • Üveit • Daktilit • Psöriazis • İnflamatuvar barsak hastalığı • NSAİİ tedavisine iyi yanıt • Spondiloartrit için aile öyküsü • HLA-B27 pozitifliği • Artmış CRP		En az bir SpA bulgusu • Üveit • Psöriazis • İnflamatuvar barsak hastalığı • Öncesinde enfeksiyon • HLA-B27 pozitifliği • Görüntülemelerde sakroiliit
		veya
		En az iki SpA bulgusu • Artrit • Entezit • Daktilit • İnflamatuvar barsak hastalığı • SpA aile öyküsü

2.1.3.c.Fizik Muayene

Aksiyal spondiloartrit tanısında fizik muayenenin yeri sınırlı olmasına karşın önemlidir. Bulgular spesifik olmamakla birlikte tanı anında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde rol oynar. Aksiyal tutulumun muayenesinde sakroiliak eklemlerde hassasiyet ve ağrı ilk bulgu olabilir. İncelemede lomber lordozun kaybolduğu, dorsal kifozun arttığı, boyun kısaldığı saptanabilir. Muayenede Fabere, Geanslen ve sakroiliak kompresyon testinden yararlanılabilir. Lomber omurganın hareket kısıtlılığı sagittal ekseninde modifiye Schober testi, koronal ekseninde lateral spinal fleksiyon testi ile değerlendirilebilir. Göğüs ekspansiyonunun azalması kostovertebral eklemlerini tutulumuna işaret edebilir. Servikal tutulum hastalığı ilerleyen dönemlerinde görülmekle birlikte fleksiyon, ekstensiyon, lateral fleksiyon ve rotasyon hareketlerinin kısıtlılığı saptanabilir. Periferik artrit yanında daktilit, entezit, psöriatrik döküntü, üveit bulgusu aksiyal tutulum dışı saptanan muayene bulgularıdır (52).

2.1.3.d.Laboratuvar Bulguları

Aksiyal spondiloartrit tanısında laboratuvar testi bulunmamaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) sıklıkla yüksek bulunur ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. Kronik hastalık anemisi ve trombositoz görülebilir. Ciddi hastalıkta alkalen fosfataz değerlerinde artış görülebilir. Romatoid faktör (RF), anti siklik sitrillenmiş peptid (anti-CCP) ve anti nükleer antikorlar (ANA) gibi otoantikorlar genellikle negatiftir. Tümör nekroz faktör inhibitörü (TNFi) kullanımı sırasında ANA pozitifleşebilir.

Reaktif artrit nadiren patojen mikroorganizmayı kültürde üretmek mümkündür (53). HLA-B27, spondiloartrit için genetik risk faktörüdür, coğrafi dağılıma göre değişkenlik gösterse de kuzey Avrupa ve Amerika'lı ax-SpA hastalarında %90'a varan oranda pozitif bulunur. Ancak tek başına spondiloartrit gelişimi için yeterli değildir. HLA-B27 negatif bireylerde de spondiloartrit gelişebileceği bildirilmiştir (54).

2.1.3.e.Görüntüleme

Görüntüleme SpA tanısında bir mihenk taşıdır. Aksiyal SpA'lı hastalarda görülebilen birkaç karakteristik görüntüleme bulgusu vardır. Özellikle direk grafilerde tespit edilen sakroiliit, omurgadaki sindesmofitler ve diğer spondilit değişiklikleri aksiyal SpA için nispeten spesifikler, ancak genellikle daha uzun süreli hastalıkta görüldüğünden erken dönemde tespit edilemezler.

Diğer bulgular entezit ve eroziv eklem hastalığındaki değişiklikleri içerebilir, ancak aksiyal SpA'ya özgü değildir. Periferik SpA'lı bazı hastalarda da sırt ağrısından şikayet etmeseler bile, sakroiliit için kanıtlar bulunabilir (55).

Direkt radyografiler

Aksiyal tutulumu olan birçok hastanın erken hastalıkta normal direkt radyografileri vardır, ancak kesin sakroiliit ile uyumlu radyografik bulguların varlığı aksiyal SpA tanısını kuvvetle düşündürür. Omurganın direkt radyografileri, tutulmuş periferik eklemler ve entezitler, uzun süreli aksiyal SpA'da anormallikler gösterebilir (56).

Sakroiliak Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafiler: Standart antero-posterior (AP) pelvik grafiler hala axSpA tanı, sınıflama ve takibinde ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Ancak eklem gereği yukarıdan aşağıya gerekse arkadan öne kavisli bir seyir göstermesi nedeniyle, üç boyutlu bir anatomik yapıyı iki boyuta indirgemeye çalışan AP grafilerin değerlendirmesi, oldukça deneyimli okuyucular için bile, bazen zor olabilmektedir. Bu nedenle AP görüntülerin yanında oblik ve Ferguson görüntülerinin kullanılması ileri sürülmüştür.

Oblik sakroiliak eklem grafileri hasta 25-30° rotasyonda iken elde edilir. Bu grafiler ön ve arka eklem kenarlarının üst üste gelmesini temin etmek amacıyla çekilir. Ferguson görüntüleri pelvis orta kesiminde tübe kraniyale göre 30-35° açı verilmesi ile elde olunur. Bu görüntülerde simfizis pubis izdüşümünün sakrum üzerine getirilmesi ile sakroiliak eklemlerin kapatılmasına engel olunmaya çalışılır (57). Ancak çoğunlukla bu tip özellikteki görüntülemeler ek bilgi sağlamazken hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu da artırabilmektedir. Bu nedenle ASAS hem sakroiliak eklemler hem de kalça eklemlerinin tümünü değerlendirmesine olanak sağlaması nedeniyle pelvis AP grafilerin kullanılmasını önermektedir (58).

Standart grafilerde ilk görülen değişiklik genellikle erozyon veya parsiyel ankiloz nedeniyle olabilecek eklem sınırlarının silikleşmesidir. Erozyon genellikle eklem yüzlerinin testere dişleri gibi girintili çıkıntılı görülmesine neden olur ve çok belirgin erozyonlar eklem mesafesinin yalancı şekilde genişlemiş gibi görülmesine yol açabilir. Çoğu kez ilk değişiklikler iliak tarafta korteksin daha ince olması nedeniyle bu tarafta gözlenir. İlerleyen dönemde skleroz ve yeni kemik oluşumuna bağlı olarak önce parsiyel daha sonra total ankiloz görülür. Ancak eklem yerleşimi nedeniyle her zaman çok açık şekilde tanınamayabilir ve daha önceki grafilerle karşılaştırılması ya da bilgisayarlı tomografi (BT)/MRG gibi kesitsel görüntülemeye olanak sağlayan yöntemler ile doğrulanması gerekebilir (58).

Direkt grafilerde modifiye New York kriterlerine sakroiliak eklemlerde görülebilecek değişiklikler 5 evre olarak tanımlanmıştır (6). Bu kriter setinde şüphesiz sakroiliit veya r-axSpA

veya AS varlığı için iki taraflı evre 2 veya tek taraflı en az evre 3 sakroiliit varlığı gereklidir. Bu nedenle daha düşük evre değişikliklerin varlığı tanısız olmamaktadır.

- Evre 0: Normal
- Evre 1: Şüpheli değişiklikler
- Evre 2: Minimal anormallik – Eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın, erozyon veya skleroz bulunan küçük lokalize alanlar. Erozyonlar genellikle önce iliak tarafta görülür.
- Evre 3: Kesin anormallik – Erozyonlar, skleroz kanıtı, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz ile birlikte orta veya ilerlemiş sakroiliit .
- Evre 4: Şiddetli anormallik – Tam ankiloz.



Şekil1. Bilateral sakroiliak eklemlerde total ankiloz ve lomber sindesmofit görünümü

AS'li hastalarda 4 yıla varan takip süresinde sakroiliak eklemlerde progresyonun %9 oranında görüldüğü ve bu açıdan sakroiliak eklem değişikliklerinin takibinin minör öneme sahip olduğu bildirilmiştir (7) ancak nr-axSpA hastalarında yıllık progresyon açısından takibin uygun olabileceği düşünülmektedir.

Direkt grafide sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinin tekrarlanabilirliği ve gözlemcilerin kendisi ve birbirleri olan fikir birliği konusunda uzun süredir bazı kaygılar mevcuttur. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada (59) klinik romatolog tarafından axSpA tanısı düşünülen ve 81/104'ü (%78) ASAS axSpA kriterlerini karşılayan (geri kalan 23 hastanın 19'unda MRG pozitif) hastaların direkt grafileri 2 deneyimli kas-iskelet radyoloğu ve 5 romatolog tarafından değerlendirilmiştir. Tüm okuyucuların standart kalibrasyon eğitimi almalarına ve değerlendiriciler arası uyumun %94 olarak bildirilmesine rağmen, modifiye New York sınıflaması için ortalama κ (kappa) değeri 0,39 bildirilmiştir. Kas-iskelet radyologları için bahsi geçen değerler %80 ve 0,46, en deneyimli romatologlar ile radyologlar arası uyum değerleri %87 -%78 ve κ değerleri 0,55 ve

0,36 olarak bildirilmiştir. Yani en iyimser tahminle bile okuyucular arası uyumun orta derecede olduğu bulunmuştur. Bu durum; daha önceki gözlemlerle de oldukça paralellik göstermektedir. Öte yandan aynı çalışmada erozyonun en düşük fikir birliği (%25) görülen bulgu olduğu ve diskordan sınıflama için olasılık oranı (OR) değerinin 13,5 olduğu da belirtilmiştir. En yüksek değişkenlik 1. ve 2. derecelerin değerlendirilmesinde görülmektedir (60,61). Bir çalışmada önerildiği gibi, MRG-T1 sekanslarının veya düşük doz BT'nin SI eklemindeki yapısal lezyonların saptanmasında radyografilerin yerine geçip geçemeyeceğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (62,63) .

Diğer Aksiyal İskelet Yapılarının ve Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafilere:

AxSpA hastalarında özellikle r-axSpA'da sakroiliak eklemlerin tutulumundan sonra hastalığın aşağı bel, sırt ve boyun bölgelerinde de tutulumu neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Nitekim nr-axSpA hastalarında omurgayı ilgilendiren yapısal hasarın bazalde daha düşük olduğu ve ilerleyen dönemlerde de daha yavaş geliştiği anlaşılmıştır. AxSpA'da, özellikle reaktif ve psöriyatik artrit olmak üzere bazı hastalarda omurgada atlamalı seyir gözlense de genellikle seyir asendan olmaktadır. Çoğu kez ilk tutulum üst lumbosakral ve torakolomber bileşkede başlar, ardından mid-torakal ve servikal omurga etkilenir. Tek başına servikal omurga tutulumu ise oldukça nadirdir. Omurga tutulumu nedeniyle direkt grafide genellikle gözlenebilecek lezyonlar öncelikle entezis bölgelerinde enflamasyona sekonder gelişen değişiklikler olarak dikkat çeker. Bunların başında da intervertebral diske ait anulus fibrozisin en dış kesimlerinin vertebra köşelerine yapıştığı yer gelmektedir. Bu şekilde görülebilecek lezyonlar:

-Andersson tip A lezyonları; vertebra end plate'lerinde dikkat çeken küçük, lokal, merkezi erozyonlar ki çoğu belirti vermezler. Enfeksiyon ve diğer nedenlerle gözlenen end plate lezyonlarından farklı olarak bir süre değişmeden kalırlar.

-Romanus lezyonları; vertebranın genellikle ön köşelerinde gözlenen periferik erozyonlar. İlerleyen dönemde erozyonlar ile birlikte periosteal proliferasyona bağlı olarak vertebra kenarlarının konkavitesini kaybederek kareleşmesi (squaring) .

-Vertebra köşelerinde reaktif skleroz gelişimi yani parlaklık artışı (the shiny corner).

-Vertebra köşelerinde yeni kemik gelişimi sindesmofit ve bunların köprüleşmesi. Genellikle AS'de ve enteropatik artrit gözlenen sindesmofitler vertebra köşelerinden (marjinal) gelişen ince ve simetrik (üst vertebranın alt köşesinden ve alt vertebranın üst köşesinden beraberce) gelişirler. Ancak bazen psöriyatik artrit ve reaktif artrit daha fazla olmak üzere non-marjinal (vertebra cisminden başlayan), kaba ve asimetrik sindesmofit gelişimi de gözlenebilir. Ayrıca tüm bu değişikliklerin genellikle vertebranın ön köşelerinde görülmesi ve tarif edilmesine karşın arka

köşelerinde de gözlenebileceği hatırlanmalıdır.

-Bambu kamışı omurga; progresif sindesmofit gelişimi ve paravertebral yumuşak dokuların olaya katılması ile intervertebral disk mesafesinde köprüleşme.

-Omurgada yukarıda sayılan tüm değişikliklerin ön elemanlarda gerçekleştiği dikkat çekecektir. Ancak omurganın posterior yapılarının da etkilenebileceği hatırd tutulmalıdır. Özellikle faset eklemleri tutan enflamasyon erken evrede direkt grafide değişiklik oluşturmazken geç dönemde yeni kemik gelişimi ile faset eklem ankilozuna yol açar. Bu durum ileri hastalıkta AP görüntülerde vertebra cisminin arkasında 2 paralel band şeklinde sklerotik bir hat görülmesine (ikili ray manzarası) ve interspinal ligamanın ossifikasyonu da eklenirse üçlü ray manzarasına yol açar (58).

Yukarıda tanımlanan değişikliklerin izlenmesinde genelde lumbosakral vertebraların AP ve lateral görüntüleri ile servikal lateral görüntüler kullanılmaktadır. Gerek günlük klinik pratikte gerekse klinik çalışmalar için genelde torakal vertebra grafileri ile servikal AP projeksiyonlar kullanılmamaktadır. Nitekim torakal vertebra için akciğer, servikal vertebra AP görüntüler içinde diğer yapıların süperpozisyonu değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Periferik eklemlerin ve entezislerin radyografileri: Farklı SpA tiplerinde görülen radyografik değişimin derecesi ve tipinde bazı farklılıklar vardır. Aksiyal SpA'lı hastalarda direkt grafilerde gözlenen en şiddetli periferik eklem tutulumu, yaygın yıkıcı değişikliklerin oluşabileceği kalça eklemlerindedir. Buna karşılık, dizlerde bazen yıllarca süren önemli şişlikler görülebilse de, SpA'lı hastalarda dizlerin radyografileri sıklıkla sadece hafif osteoartritik değişiklikler gösterir (64). Benzer şekilde, AS'li hastalarda omuzlardaki radyografik değişiklikler genellikle çok küçüktür (65). Bu bulgular SpA'ya özgü olmasa da bazen topuklar gibi entezit alanlarında kabarık erozyonlar görülebilir (66).

Periferik eklemlerdeki radyografik değişiklikler, hastalık seyrinin görece erken dönemlerinde bile, psoriatik artritli hastalarda sık görülür (67,68). Psoriatik artrit seyrinde, aynı eklem içinde veya aynı parmak içindeki farklı eklemlerde birlikte var olan eroziv değişiklikler ve yeni kemik oluşumu gibi diğer enflamatuar artrit formlarında genellikle görülmeyen paternde değişiklikler gelişebilir. Diğer tipik değişiklikler arasında terminal falanksların lizisi; entezit bölgesinde kabarık periostitis ve ayrıca yeni kemik oluşumu; izole eklemlerin büyük yıkımı (osteolizis); "pencil in cup" görünümü; ve aynı hastada hem lizis hem de ankiloz oluşumu sayılabilir (67,69). Psoriatik aritri olan hastalarda, diğer SpA formları olan hastalardan daha fazla diz hasarı görülebilir.

İnflamatuar barsak hastalığı ile ilişkili artritli hastalarda, periferik eklemlerin direkt radyografileri, genellikle erozyon veya yıkım olmadan yumuşak doku şişmesi, jukstaartiküler

osteoporoz, hafif periostit ve efüzyonları gösterir. Asemptomatik hastalarda bile eklemlerdeki radyografik anormallikler yaygındır.

Manyetik rezonans görüntüleme : MRG; sakroiliit ve spinal değişiklikler dahil olmak üzere SpA ile uyumlu değişiklikleri erken aşamada ortaya koyabilir, ancak direkt radyografide belirgin anormallikleri olan hastalarda tanısal amaçlar için genellikle gerekli değildir. Normal direkt radyografiler karşısında SI eklemlerinin MRG anormallikleri, nr-axSpA tanısını koymaya yardımcı olması açısından önemlidir.

Sakroiliak eklemlerin MRG: MRG'de görülebilecek SpA açısından en karakteristik SI eklem bulguları, short tau inversiyon recovery (STIR) veya diğer yağ baskılı görüntülerde T2'de yüksek intensiteli kemik iliği ödemidir (BME). Tipik yerler, subkondral veya periartiküler kemiktir (63). Aktif sakroiliit için özel tanımlar, bazı sınıflandırma kriterleri ile kullanılmak üzere formüle edilmiştir. Ancak SI eklemlerde BME aksiyal SpA'yı düşündürse de, doğum sonrası kadınların yanı sıra sağlıklı bireyler yanında enfeksiyon, malignite ve osteitis condensans ilii gibi diğer hastalıkları olan bireylerde de görülebilir (71,73). Bu durumda son zamanda yapılan değerlendirmelerde BME'nin yağ metaplazisi, skleroz, erozyonlar, backfill (eklem aralığında yağ metaplazisi) veya kemik ankilozu gibi yapısal lezyonlarla ilişkili olduğunda özellikle tanısal değerinin artabileceği ileri sürülmektedir (70,71) .

Ayrıca aynı MRG için farklı okuyucular arasında tutarsızlık olabilir. Ancak MRG bulguları klinik bulgularla birlikte yorumlandığında, farklılıklar klinik kararları etkilememektedir (72).

Vertebraların MRG: Tipik spondilit ile ilişkili MRG lezyonları üçgen şeklindedir ve omurun dört köşesinden bir veya daha fazlasında bulunur. STIR ile gözlemlenen BME'yi veya yağ baskılı sekansları ile T2'yi ve ayrıca T1 ağırlıklı sekanslarda yüksek intensiteli lezyonlar olarak gözlemlenen yağ birikintilerini içerir. Yine, bu tür bulgular SpA'ya özgü olmayabilir (74).

Diğer görüntüleme teknikleri : Diğer görüntüleme teknikleri daha az sıklıkla kullanılır.

Entezit için ultrasonografi : Entezitin ultrasonografik özellikleri enflamasyonu (hipoekojenite, tendon insersiyonunda artmış kalınlık ve Doppler aktivitesi) ve yapısal değişiklikleri (intratendinöz kalsifikasyonlar ve entesofitler) içerir (75). Ultrason sakroiliitin inflamatuvar değişikliklerini saptayabilse de, kullanımı şu anda araştırma ile sınırlıdır ve rutin klinik uygulamada önerilmemektedir (76) .

BT taraması: BT, sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin saptanmasında direkt radyografiden daha duyarlıdır (77). Bununla birlikte, BT taramasının MRG ile karşılaştırıldığında birkaç dezavantajı vardır. BT ve MRG, erozyon ve skleroz gibi kemik değişikliklerinin saptanmasında benzerdir, ancak yalnızca MRG, subkondral kemik ve entezlerdeki (STIR

sekansları) enflamatuvar değışikliklerin saptanması ve analizinin yanı sıra yağ değışiminin saptanmasına (T1 dizisi) izin verir (78,79) . Ayrıca, BT çalışmalarından radyasyona maruz kalma, MRG ile karşılaştırıldığında açık bir dezavantajdır. Bu dezavantajın gelecekte düşük doz BT ile aşılabileceği düşünölmektedir (62,63,80-82).

Sintigrafi : Kemik sintigrafisi, enflamatuvar alanlarda yüksek tutulumu ortaya çıkarır. Ancak, SpA'nın teşhisi için yararlı olamayacak kadar non-spesifiktir (83) .

2.1.4. AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLERDE TEDAVİ

2.1.4.a. Nonfarmakolojik Tedaviler

Hasta eğitimi: Tüm hastalar; hastalıkları, yaşam boyu fiziksel aktivitenin özellikle de postür koruyucu egzersizlerin önemi, tedavileri ve olası yan etkileri, takip aralıkları, komorbiditeleri ve hastalık yönetimi konusunda eğitilmelidir.

Sigaranın bırakılması: Sigara içiciliği yalnızca hastalığa yatkınlık oluşturmamaktadır; aynı zamanda hastalık aktivitesi, sindezmozit oluşumu ve MRG'da aktif inflamasyon ile ilişkili bulunduğundan tüm sigara kullanan hastalar bırakmaya teşvik edilmelidir.

Egzersiz eğitimi: SpA tanısı alan hastalar mümkünse bir fizyoterapistle; postür ve hareket egzersizleri ile dinlenme ve esneme hareketleri eğitimi için yönlendirilmelidir.

2.1.4.b.Biyolojik dışı farmakolojik Tedaviler

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar: Aksiyal ağrı ve/veya tutukluk yakınması olan axSpA hastalarında NSAİİ'ler ilk tercih edilecek ilaçlardır (84). Bu ilaçlar doz bağımlı olarak ağrı palyasyonu sağlar bu nedenle hangi NSAİİ tedavinin kullanılıyor olmasından ziyade NSAİİ tedavinin etkin, maksimum dozda kullanılıp kullanılmadığı önemlidir ve yine hastanın NSAİİ tedavilere yanıtsız demek için tolere edebildiği etkin, maksimum dozda kullandığından emin olmak gerekir. AS hastalarının yaklaşık %70-80'inde özellikle erken hastalık dönemlerinde NSAİİ'lerin ağrı ve tutukluk semptomlarını gidermekte yeterli olduğöğörmöştür (85). Etkin maksimum doz NSAİİ tedavi verilen hastalarda tedavi başlangıcından sonraki 2-4. haftada yanıt değeriendirilmeli fayda görmeyen hastalarda diğer bir NSAİİ maximum etkin dozda başlanmalıdır.

Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (csDMARDs): csDMARD'lar, RA için sıklıkla kullanılan ve hastalığı modifiye ettiği bilinen, başlıca metotreksat (MTX), sulfasalazin (SSZ) ve leflunomid (LEF) gibi ilaçlardır. Konvansiyonel sentetik DMARD'ların

SpA hastalarında sıklıkla periferik yakınmalar için kullanılmakla beraber aksiyal yakınmalardaki etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Periferik artrit semptomları belirgin olan axSpA hastalarında ya da periferik SpA hastalarında csDMARD tedaviler önerilmektedir (84). Nitekim NSAİİ tedavi altında artriti gelişen ya da intrartiküler kortikosteroid enjeksiyonuna rağmen devam eden periferik artrit varlığında csDMARD tedavileri önerilir. Metotreksat periferik tutulumu olan hastalarda sık kullanılan bir tedavi yöntemidir ancak literatürde MTX'in periferik SpA'da kullanımı ile ilgili güçlü veriler bulunmamaktadır.

2.1.4.c.Biyolojik Tedaviler

Hemen tüm öneri setlerinde aktif aksiyal semptomları olan, iki farklı NSAİİ'nin tolere edilebilen maksimum dozda, en az dört hafta süre ile kullanılmasına rağmen yanıt alınamayan axSpA hastalarında biyolojik tedavilerin kullanılması önerilir (84,85). Konvansiyonel sentetik DMARD tedavisine rağmen orta ve şiddetli psöriazisi olan, aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan ya da tekrarlayan ön üveit atakları ile izlenen SpA hastalarında da biyolojik tedavilere geçilebilir. Bu amaçla halen kullanılan biyolojik ilaçlar;

- Etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol gibi TNF inhibitörleri ve bu ajanların biyobenzerleri
- Secukinumab ve ixekizumab içeren anti-interlökin (IL) 17 antikorları
- Tofacitinib ve upadacitinib'i içeren Janus kinaz (JAK) inhibitörleridir.

3.

YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Romatoloji polikliniğinde 2013-2023 tarihleri arasında ASAS kriterlerine göre axSpA olarak sınıflandırılan, ≥ 18 yaş ve kohorta alımında (veya son 2 yıl içinde) değerlendirilebilen en az bir pelvis AP grafisi olan 718 hasta dahil edildi. Bu hastalar arasında 22'sinin grafilerinin değerlendirilememesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 696 hastaya ait 1447 grafi; tek okuyucu tarafından tüm klinik bilgilere ve kronolojiye kör olarak mNY kriterlerine uygun olarak skorlandı (6). Analize okuyucu tarafından nr-axSpA olarak değerlendirilen ve en az 1 yıl ara çekilen takip grafileri bulunan hastaların dahil edilmesi planlandı.

Radyolojik skorlamada kullanılan mNY skorlaması:

Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli değişiklikler

Evre 2: Minimal anormallik – Eklem genişliğinde değişiklik olmayan, erozyon veya skleroz bulunan küçük lokalize alanlar. Erozyonlar genellikle önce iliak tarafta görülür.

Evre 3: Kesin anormallik – Erozyonlar, skleroz kanıtı, genişleme, daralma veya kısmi ankiloz ile birlikte orta veya ilerlemiş sakroiliit .

Evre 4: Şiddetli anormallik – Tam ankiloz.

Bu analizde temel olarak hastaların bu takip sürecinde nr-axSpA'dan r-axSpA'ya değişim durumu değerlendirildi. Okuyucunun kendi içindeki tutarlılığının değerlendirilebilmesi için 78 hasta yeniden skorlandı ve ilk ve ikinci okumalar arasında uyumun tespiti için mNY skorlamasına göre κ kullanıldı. Ayrıca sağ ve sol SİE toplam skoru açısından uyumu değerlendirmek için *Intra Class Correlation Co-efficient*; ICC ile değerlendirildi.

Progresyon tanımlamasında:

Total progresyon: En az 1 takip görüntülemesine göre progresyon

İkinci yılda progresyon: Kohorta alımından itibaren 2 ± 1 yılda grafilere göre progresyon

Beşinci yılda progresyon: Kohorta alımından itibaren 5 ± 1 yılda grafilere göre

progresyon

Sekizinci yılda progresyon: Kohorta alımından itibaren 8 ± 1 yılda grafilere göre progresyon

Hastaların; standart bir vaka rapor formu kullanılarak, demografik ve hastalık ilişkili verileri, fizik muayene, devam eden tedavileri, bazal laboratuvar testleri, bazal hastalık aktivite ve fonksiyon ölçekleri ve hayat kalitesi ölçekleri retrospektif olarak kaydedildi. AS hastalarının klinik hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) (0-10), spinal mobilite değerlendirilmesi için Bath AS metroloji indeksi (BASMI) (0-10) ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesi için ise Bath AS fonksiyonel indeksi (BASFI) (0-10) bazal degerleri kullanıldı (86-88). Hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için AS Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire –ASQoL (0-19) (89), engelliliğin değerlendirilmesi için ise Spondiloartritler için sağlık değerlendirme anketi Health Assessment Questionary for the Spondylarthropathies (HAQs (0-3)) (90) bazal degerleri kullanıldı.

Spondiloartrit için aile öyküsü; ASAS'a göre değerlendirildi (56).

3.2. Etik Kurul

Bu çalışma öncesinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (2023-GOKAE-0117).

3.3. İstatiksel Analiz

Hastaların takip süresi ortalama $5,4 \pm 2,1$ yıl olarak hesaplandı (range;1-11 yıl). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Korelasyon analizleri Spearman rank korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon katsayıları; 0.05-0.30 arası düşük veya önemsiz korelasyon, <0.30 düşük derecede, 0.30-0.70 orta derecede, >0.70 iyi derecede korelasyon olarak yorumlandı (67). Korelasyonda radyografik progresyon ile istatistiksel anlamlı ilişkili saptanan bazal değişkenler multivariate regresyon modeli (lojistik regresyon) ile analiz edildi.

Hastanın r-axSpA'ya progresyonunda etkili faktörler binary Generalize Estimating Equations (GEE) yöntemi kullanılarak analiz edildi. GEE longitudinal bir analiz yöntemi olup hem

dikotom hem de sürekli değişken şeklindeki sonlanımların değerlendirilmesine olanak sağlar. Lineer ve logistik regresyon gibi geleneksel analiz yöntemlerinden farklı olarak longitudinal analizde normal dağılıma uyan ya da uymayan veya nominal/tekrarlayan ölçümlerin değerlendirmesine izin verir. Bu analizde önce GEE yöntemi ile SİE'in longitudinal değişimini etkileyebilecek faktörler univariate analizde değerlendirildi. Univariate analizde anlamlı bulunan ($p<0.05$) değişkenlerden yine GEE yöntemi ile multivariate modeller oluşturuldu ve bağımsız değişkenler ortaya kondu.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 yazılımı kullanılarak yapıldı P değerinin <0.05 'in olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4.

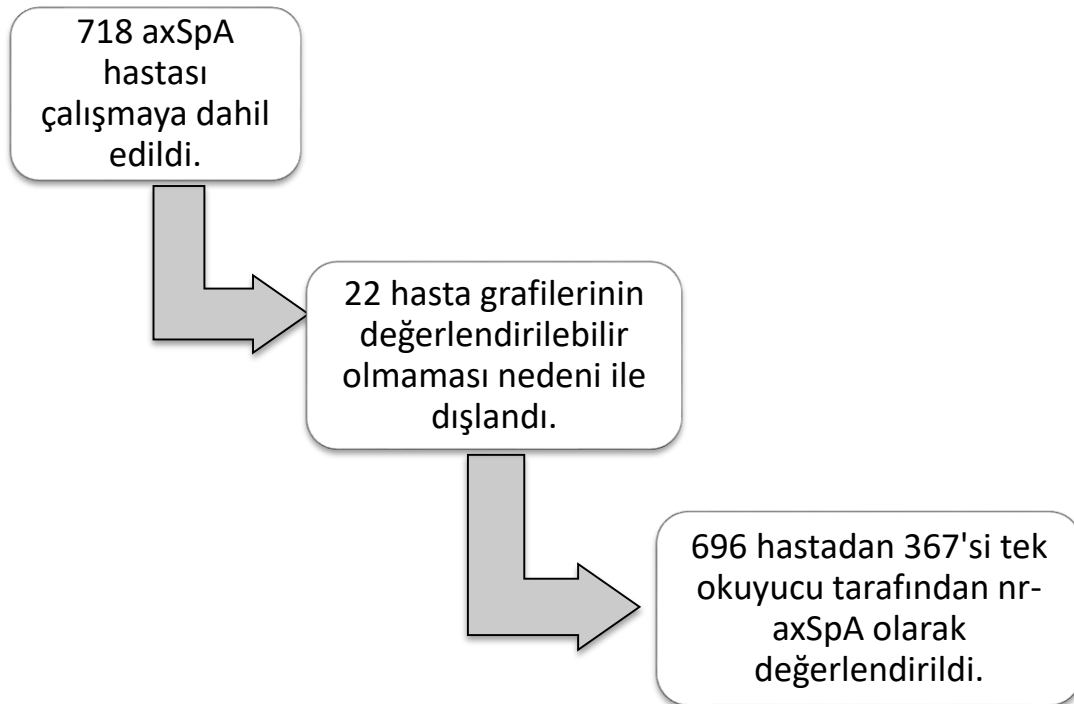
BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya nr-axSpA olarak sınıflanan 367 (190'ı kadın [%51.8], ortalama yaş; 43.8 ± 10.6) hasta dahil edildi. Analize alınan hastaların bazal demografik, hastalık ve tedavi ilişkili özellikleri tablo 3'de özetlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların toplamda 764 grafisi skorlandı. Halen sigara içen hastaların sayısı 147 (%43.2), HLA-B27 pozitifliği 138 (%46.2), ASDAS-CRP ve BASDAI ortalama skorları sırası ile 2.55 ± 1.12 , ve 4.24 ± 2.22 idi. Toplam 93 (%34.8) hastanın spondiloartrit için aile öyküsü pozitif, bazalde kalça tutulumu olan hasta sayısı 12'ydi (%3.3), hastaların 263'ünün (%82.7) NSAID, 91'inin (%25) bazalde ve 135'inin (%36.8) herhangi bir dönemde biyolojik kullanım öyküsü vardı. Toplamda 62 (%20) hastanın komorbitesi vardı. En sık görülen komorbidite 34 (%10.4) hasta ile hipertansiyon ardından 12 (%4) hasta ile diyabetes mellitus, 6 (%1.9) kardiyovasküler hastalık ve 3 (%1.2) hasta ile malignite idi. 367 hastanın 209'unun (%56.9) bazal grafisi yanında en az 1 takip grafisi vardı.

Okuyucunun intraobserver değeri $\kappa = 0.728$ idi. (ICC=0.948)

Çalışmanın akış şeması şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Çalışma akış şeması

Tablo 3. Nr-axSpA Hastalarının bazal karakteristikleri

Tüm Hastalar N=367	
Erkek cinsiyet, n (%)	177 (48.2)
En az 1 adet takip grafisi olan hasta sayısı	209 (56.9)
Takip süresinde nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese toplam hasta, n (%)	57/209 (27.3)
Yaş, yıl ort $\pm$ SD	43.8 $\pm$ 10.6
Semptom süresi, yıl, ort $\pm$ SD (N = 330)	15.1 $\pm$ 8.2
Tanıdan itibaren geçen süre, yıl ort $\pm$ SD (N = 338)	9.4 $\pm$ 5
Eğitim süresi, yıl ort $\pm$ SD (N = 332)	10.7 $\pm$ 4.3
Halen sigara kullanımı, n (%) (N = 340)	147 (43.2)
VKI kg/m ² yıl ort $\pm$ SD (N = 309)	28.2 $\pm$ 21.6
HLA-B27 pozitifliği, n (%) (N = 299)	138 (46.2)
CRP mg/dl ort $\pm$ SD (N = 347)	9.3 $\pm$ 16.8
ESH mm/h ort $\pm$ SD (N = 347)	22.5 $\pm$ 18.9
BASDAI ort $\pm$ SD (N = 333)	4.2 $\pm$ 2.2
BASFI ort $\pm$ SD (N = 331)	3.2 $\pm$ 2.6
ASDAS-CRP ort $\pm$ SD (N = 319)	2.5 $\pm$ 1.1
BASMI ort $\pm$ SD (N = 298)	2.8 $\pm$ 1.4
ASQOL ort $\pm$ SD (N = 321)	8.7 $\pm$ 5.2
HAQs ort $\pm$ SD (N = 295)	0.79 $\pm$ 0.63
ASAS aile öyküsü n (%) (N = 267)	93 (34.8)
Daktilit n (%) (N = 345)	9 (2.6)
Periferik artrit n (%) (N = 340)	105 (30.9)
Topuk ağrısı n (%) (N = 323)	158 (48.9)
Radyolojik kalça tutulumu n (%) (N = 367)	12 (3.3)
Psöriazis n (%) (N = 365)	19 (5.2)
İBH n (%) (N = 317)	21 (6.6)
Üveit n (%) (N = 365)	54 (14.8)
NSAID kullanımı n (%) (N = 318)	263 (82.7)
Biyolojik tedavi kullanımı n (%) (N = 366)	135 (36.8)
Biyolojik tedavi süresi yıl ort $\pm$ SD n (%) (N = 135)	7.32 $\pm$ 3.8
Ek hastalık varlığı n (%) (N = 310)	62 (20)

Tablonun içindeki veriler ortalama (SD) veya n / toplam n yüzde (%) olarak verildi. ASDAS: Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Hastalık Aktivite İndeksi; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji İndeksi; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeksi; CRP: C Reaktif Protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; HAQs: Spondiloartritler için sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionary For The Spondylarthropathies); İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; NSAID: Non-steroid anti enflamatuvar ilaç

4.2. Progrese olan ve olmayan hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Ortalama 5,4±2,1 yıllık takip süresinde (range 1-11 yıl) en az bir takip görüntülemesi olan toplam 57 (%27.3) hasta r-axSpA'ya progrese olduğu görüldü. İkinci yılda görüntülemesi olan 178 hastanın 29'unun (%16.29), beşinci yılda görüntülemesi olan 119 hastanın 25'inin (%21.73) ve sekizinci yılda görüntülemesi olan 37 hastadan 9'unun (%21.62) progrese olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4 .Takip yılına göre progresyon yüzdeleri

	Nr-axSpA'dan R-axSpA'ya dönüşüm (%) N=209
2 yıllık takip, n (%) (N=178)	29 (16.29)
5 yıllık takip, n (%) (N=119)	25 (21.73)
8 yıllık takip, n (%) (N=37)	9 (21.62)

Takip süresince progrese olan ve olmayan hastalar olarak karşılaştırıldığında; progrese grupta bazalde CRP değerinin, BASMI skorunun, ASAS'a göre axSpA aile öyküsünün anlamlı olarak daha yüksek olduğu, eğitim süresinin ise anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese olan ve olmayan hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Tüm Hastalar N=209	Progrese Olanlar N=57	Progrese Olmayanlar N=152	P değeri
Erkek cinsiyet n (%)	25/57 (43.8)	69/152 (45.4)	0.877
Yaş, yıl ort ± SD	44.4 ± 11.07	45.6 ± 10.2	0.902
Semptom süresi, yıl ort ± SD	17.06 ± 8.97	17.06 ± 8.97	0.656
Tanıdan itibaren geçen süre, yıl ort ± SD	10.66 ± 5.05	9.9 ± 5.5	0.360
Eğitim süresi, yıl ort ± SD	9.33 ± 3.7	11.1 ± 4	0.005
Halen sigara kullanımı n (%)	24/57 (42.1)	59/140 (42.1)	0.953
VKI kg/m ² ort ± SD	32.1 ± 3.9	26.3 ± 4.3	0.085
HLA-B27 pozitifliği n (%)	27/44 (61.3)	60/128 (46.9)	0.069
C-reaktif protein mg/dl ort ± SD	17.2 ± 26.8	7.5 ± 13.6	0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı mm/h ort ± SD	26.2 ± 21.5	23.5 ± 19.4	0.417
BASDAI ort ± SD	4.1 ± 2.5	4.4 ± 2.3	0.356
BASFI ort ± SD	3.4 ± 3	3.1 ± 2.5	0.569
ASDAS-CRP ort ± SD	2.9 ± 1.4	2.5 ± 1.1	0.098
BASMI ort ± SD	3.3 ± 1.7	2.8 ± 1.1	0.015
ASQOL ort ± SD	8.3 ± 5.3	9 ± 5.2	0.387
HAQs ort ± SD	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.6	0.750

ASAS aile öyküsü n (%)	25/44 (56.8)	32/100 (32)	0.005
Daktilit n (%)	3/53 (5.6)	2/146 (1.4)	0.119
Periferik artrit n (%)	16/51 (31.3)	45/140 (32.1)	1.000
Topuk ağrısı n (%)	29/47 (61.7)	69/136 (50.7)	0.236
Radyolojik kalça tutulumu n (%)	3/57 (5.3)	3/152 (2)	0.348
Psöriazis n (%)	6/57 (10.5)	7/151 (4.6)	0.194
İBH n (%)	2/47 (4.2)	14/118 (11.9)	0.244
Üveit n (%)	7/57 (12.28)	22/151 (14.6)	0.686
NSAID kullanımı n (%)	40/50 (80)	111/134 (82.9)	0.669
Biyolojik tedavi kullanımı n (%)	30/57 (52.6)	67/152 (44.1)	0.280
Biyolojik tedavi süresi ort $\pm$ SD	8 $\pm$ 3.3	7.3 $\pm$ 3.7	0.427
Ek hastalık varlığı n (%)	14/47 (29.7)	22/127 (17.3)	0.058

Tablonun içindeki veriler ortalama (SD) veya n / toplam n yüzde (%) olarak verildi. ASDAS: Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği; BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Hastalık Aktivite İndeksi; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji İndeksi; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeksi; CRP: C Reaktif Protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; HAQs: Spondiloartritler için sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionary For The Spondylarthropathies); İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; NSAID: Non-steroid anti enflamatuvar ilaç

Total progresyon ile ilişkili faktörlerin gösterilmesi için ayrıca Spearman korelasyon analizi yapıldı. Progresyonun CRP düzeyi, BASMI skoru, ASAS aile öyküsü varlığı ile pozitif, eğitim süresi ile negatif korele olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Nr-axSpa dan r-axSpA ya progresyon ile hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu

	r	p
Cinsiyet	-0.014	0.843
Yaş	-0.025	0.715
Semptom süresi	0.030	0.684
Tanıdan itibaren geçen süre	0.101	0.162
Sigara kullanımı	0.021	0.770
Eğitim yılı	-0.193	0.007
VKI	0.057	0.456
HLA-B27 pozitifliği	0.126	0.098
CRP düzeyi (mg/dl)	0.212	0.003
ESH düzeyi (mm/h)	0.063	0.375
Periferik artrit varlığı	-0.007	0.920
Topuk ağrısı varlığı	0.096	0.196
Daktilit varlığı	0.121	0.088
Radyolojik kalça tutulumu	0.048	0.359

IBH varlığı	-0.098	0.192
Psöriazis varlığı	0.109	0.119
Üveit varlığı	-0.029	0.673
Bazalde biyolojik tedavi kullanımı	0.076	0.272
Biyolojik tedavideki süre	0.102	0.321
NSAID kullanımı	-0.033	0.658
ASAS Aile öyküsü varlığı	0.234	0.005
Ek hastalık	0.103	0.069
BASDAI skoru	-0.083	0.255
BASFİ skoru	0.006	0.931
ASDAS-CRP skoru	0.087	0.239
BASMI skoru	0.130	0.091
ASQOL skoru	-0.071	0.334
HAQs skoru	-0.059	0.436

ASDAS: Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği; BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Hastalık Aktivite İndeksi; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji İndeksi; BASFİ: Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeksi; CRP: C Reaktif Protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; HAQs: Spondiloartritler için sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionary For The Spondylarthropathies); IBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı; NSAID: Non-steroid anti enflamatuvar ilaç

Radyografik axSpA'ya progresyonda, spearman korelasyon testinde; korelasyon saptanan parametreler logistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Etki eden parametreler için $p < 0.1$ anlamlı kabul edilerek, korelasyon analizinde anlamlı çıkan parametrelere ek HLA-B27 pozitifliği ve daktilit varlığı da modele konuldu. CRP yüksekliği ve ASAS aile öyküsü varlığının r-axSpA ya progresyonda etkili, bağımsız faktörler olduğu görüldü.

Tablo 7. Bazalde Nr-axSpA dan r-axSpA ya progresyon ile ilişkili parametrelerin logistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Çok değişkenli analiz			
	B	%95 CI		P
Eğitim yılı	0.953	0.855	1.062	0.383
C-reaktif protein değeri yüksekliği	1.038	1.009	1.068	0.009
HLA-B27 pozitifliği	2.098	0.856	5.141	0.105
Bazal daktilitinin bulunması	10.55	0.910	122.281	0.59
ASAS aile öyküsü	2.478	1.021	6.014	0.045

İki ve beş yılda grafisi olanlardan; progrese olan hastaların özellikleri, her grup için o yıl progrese olan ve olmayanlar olarak karşılaştırıldı ve progrese olan hastaların özellikleri ve p değerleri tablo 8’de sunuldu. Sekiz yıl grubu hasta sayısının azlığı nedeni ile değerlendirilmedi.

Tablo 8. Yıllara göre progrese hastaların özellikleri karşılaştırma tablosu

	2 yılda progrese olanlar N =29/178 (16.29)	p	5 yılda progrese olanlar N=25/119 (21.73)	p
Erkek cinsiyet n (%)	13/29 (44.8)	1	10/24 (40)	0.653
Yaş, yıl ort ± SD	44.4 ± 13.3	0.836	45.4 ± 8.7	0.946
Semptom süresi, yıl ort ± SD	17.2 ± 11.4	0.328	17.5 ± 6.7	0.434
Tanıdan itibaren geçen süre, yıl ort ± SD	9.8 ± 4.8	0.947	10.7 ± 5.2	0.767
Eğitim süresi, yıl ort ± SD	8.4 ± 3.7	0.001	9.6 ± 3.5	0.384
Halen sigara kullanımı n (%)	14/9 (48.3)	0.395	9/25 (36)	0.357
VKI kg/m2 ort ± SD	27.3 ± 5.8	0.329	38.3 ± 5.3	0.071
HLA-B27 pozitifliği n (%)	8/22 (36.4)	0.352	12/21 (57.1)	0.807
C-reaktif protein ort ± SD	18.7 ± 23.6	0.018	18.9 ± 31.4	0.003
Eritrosit sedimentasyon hızı ort ± SD	31.9 ± 22.7	0.054	23.7 ± 20.9	0.734
BASDAI ort ± SD	3.9 ± 2.5	0.433	4.3 ± 2.8	0.912
BASFI ort ± SD	3.7 ± 3.3	0.270	3.4 ± 2.8	0.497
ASDAS-CRP ort ± SD	2.9 ± 1.6	0.145	2.9 ± 1.6	0.205
BASMI ort ± SD	4.1 ± 1.8	0.000	2.6 ± 1.1	0.679
ASQOL ort ± SD	8.2 ± 5.6	0.591	7.9 ± 5.5	0.420
HAQs ort ± SD	0.8 ± 0.8	0.865	0.8 ± 0.6	0.993
ASAS aile öyküsü N (%)	12/21 (57.1)	0.038	12/21 (57.1)	0.038
Daktilit N (%)	2/27 (7.4)	0.066	1/24 (4.2)	0.511
Periferik artrit N (%)	6/26 (23)	0.489	8/23 (34.8)	1
Topuk ağrısı N (%)	14/25 (56)	0.663	13/22 (59.1)	1
Radyolojik kalça tutulumu N (%)	3/29 (10.3)	0.031	0/25 (0)	1
Psöriazis N (%)	2/29 (6.9)	0.160	3/25 (12)	0.160
İBH N (%)	1/25 (4)	0.680	1/22 (4.5)	0.680
Üveit N (%)	3/27 (11.1)	0.736	4/24 (8.8)	0.489
NSAID kullanımı N (%)	22/27 (81.5)	0.759	18/21 (85.7)	0.759
Bazal biyolojik tedavi kullanımı N (%)	9/29 (31)	0.650	7/25 (28)	0.811
Biyolojik tedavi süresi ort ± SD	6.8 ± 3	0.591	9 ± 3.6	0.410
Ek hastalık varlığı N (%)	10/26 (38.5)	0.635	5/21 (23.8)	0.763

4.3 R-axSpA'ya Progresyonun Longitudinal Değişimini Etkileyen Faktörler

Hastaların nr-axSpA'dan r-axSpA'ya değişimlerini etkileyen faktörler GEE yöntemi ile analiz edildi. Univariate analizde nr-axSpA'dan r-axSpA'ya longitudinal değişiminin yaş, cinsiyet, eğitim durumu (8 yıl altı, 8 yıl ve üzeri), hastalık süresi, sigara kullanımı, tanıda gecikme süresi, tedavi (bDMARD alan ve almayan grup), BASDAI total skoru, BASFI, BASMI, HAQs, ASQoL skorları, serum CRP düzeyi (mg/dl), ESH (mm/h), NSAİİ kullanımı (var/yok), kalça artrit, periferik artrit, topuk agrisi, daktilit, üveit, psöriazis, İBH öyküsü, komorbidite varlığı, aile öyküsü varlığı ile ilişkisi analiz edildi. Longitudinal analizde nr-axSpA'dan r-axSpA'ya değişim; eğitim yılının düşük olması (<8 yıl), CRP değeri yüksekliği, BASMI skoru yüksekliği, ASAS için aile öyküsü varlığı ile ilişkili bulundu (tablo 9).

Multivariate analiz için oluşturulan modelde; ASAS aile öyküsü varlığının, düşük eğitim düzeyi ve bazal CRP yüksekliğinin radyografik progresyonda bağımsız değişkenler olduğu gösterildi (Tablo 9).

Tablo 9. Nr-axSpA dan r-axSpA ya progresyonda etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Tek değişkenli analiz				Cok değişkenli analiz			
	B	%95 CI		P	B	%95 CI		P
Eğitim yılı <8 yıl olması	0.217	-0.683	1.118	0.032	-23.139	-24.25	-22.02	0.000
HLA-B27 pozitifliği	-0.547	-1.027	-0.067	0.068	-0.632	-1.51	0.255	0.162
C-reaktif protein değeri yüksekliği	-1.32	-1.69	-0.95	0.000	0.41	0.004	0.079	0.031
BASMI değeri yüksekliği	-1.918	-2.83	-1.006	0.022				
ASAS Aile Öyküsü varlığı	0.037	-0.513	0.587	0.002	-0.965	-1.81	-0.115	0.026

5.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ortalama $5,4 \pm 2,1$ yıllık takip sürecinde (range;1-11 yıl) 367 nr-axSpA hastası ve onlara ait 764 pelvis eklem grafisi tek okuyucu tarafından tanıya ve kronolojiye kör olarak değerlendirildi. 209 hastanın bazal grafisine ek olarak en az bir takip grafisi vardı. Bu 209 hastadan 57'sinde (%27.3) r-axSpA geliştiği gözlemlendi. Radyografik-axSpA gelişimine etkili faktörler hem bazalde çok değişkenli logistik regresyon analizi ile hem de longitudinal olarak GEE metodu ile araştırıldı. Hastaların nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progresyonunda eğitim yılının <8 olması, CRP düzeyi yüksekliği, BASMI skoru yüksekliği, ASAS'a göre SpA aile öyküsünün olması temel belirleyiciler olarak saptandı. Longitudinal analizde ise progresyonun bağımsız belirleyicileri; eğitim yılının <8 olması, CRP değerinin yüksek olması ve ASAS'a göre aile öyküsünün pozitif olması olarak değerlendirildi.

Nr-axSpA'ya sahip hastaların önemli bir kısmı zamanla r-axSpA'ya progrese olmaktadır. Yapılan çalışmalarda 2 ila 11 yıl arasında değişen takip sürecinde %2 ila %43,5 arasında progresyon oranları bildirilmiştir (91). Bu çalışmalarda HLA-B27 pozitifliği, MRG'de aktif lezyonların ve yapısal değişikliklerin olması, erkek cinsiyet, artmış CRP, sigara kullanımı genel olarak progresyon ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır (91). Fransızların erken SpA kohortunda; 416 nr-axSpA hastasının; bazal, 2 ve 5. yıl grafilerini longitudinal değerlendiren takip çalışmasında 5 yıl sonunda r-axSpA gelişme oranı %5.1, en az 1 sakroiliyak eklemde 1 derece progresyon olma oranı %13 olarak raporlanmıştır. Progresyonun belirleyicileri olarak bazal MRG de enflamasyon varlığı ve HLA-B27 pozitifliği saptanmış. HLA-B27 negatif, CRP değeri normal ve bazal MRG negatif hasta için progresyon olasılığı %1,2 iken; HLA-B27 pozitif, CRP değeri yüksek ve bazal MRG'de aktif lezyon olan hasta için bu olasılığın %18,4'e çıktığı bildirilmiş (92). Beş yıldan uzun takip süresi olan çok uluslu PROOF çalışmasında ise, en az bir pelvis takip grafisi olan hastalar progresyon yönünden değerlendirilmiş ve ortalama 2.4 yılda %16 hastada r-axSpA'ya progresyon saptanmış; erkek cinsiyet, HLA B27 pozitifliği, NSAII tedavisine iyi yanıt ve tanıyı görüntüleme kolundan alması risk faktörü olarak değerlendirilmiş (93). 2019 yılında ASAS kohortundan 125, DESIR kohortundan ise 415 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise; ASAS kohortunda ortalama 4.6 yılda 35 (%28) hasta r-axSpA'ya progrese olurken; DESIR kohortunda ise 5.1 yıl sonra 49 (%11.8) hastada progresyon saptanmış. Bu farklılık grupların özelliklerinin farklı olması ile ilişkilendirilmiş ASAS kohortundaki hastaların semptom süresi 6.7 yıla karşı 1.5 yıl süre ile daha uzun, HLA-B27 düzeyi

%70'e karşı %64 ile daha yüksek pozitif, SİE-MRG'de pozitiflik oranı %66 ya karşı %40 oranla ve son olarak CRP değeri de %38'e karşı %30 daha yüksek saptanmış ve progresyon oranının yüksekliği hastalık yükünün fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (94). Ülkemizde Akar ve arkadaşları tarafından yapılan 315 hastalık, 35 ay süreli çalışmada; erkek cinsiyet, MRG aktif lezyonları ve yapısal değişiklikleri r-axSpA progresyon öngördürücüleri olarak bulunmuş ve 35 ayda %7.6'lık bir progresyon hızı saptanmıştır (95). Biz çalışmamızda bazal MRG'ları değerlendirmemiş olmakla birlikte yaptığımız; logistik regresyon ve GEE analizinde bazal CRP düzeyi yüksekliğini DESIR kohortuna benzer şekilde progresyona ilişkili parametre olarak saptadık. HLA-B27 değeri pozitifliği de GEE analizinde 0.068 lik p değeri ile anlamlılık sınırına yakın olarak bulundu. Diğer kohortlardan uzun olarak bizim hastalarımız ortalama 15.1 ± 8.2 yıllık semptom ve 9.38 ± 4.96 takip süresine sahipti; bu uzun takip süresi progresyon oranı arasındaki farklılığın temelini oluşturuyor olabilir.

Yıllara göre progresyona baktığımızda ise ikinci yılda görüntülenmesi olan 178 hastanın 29'unun (%16.29), beşinci yılda görüntülenmesi olan 119 hastanın 25'inin (%21.73) ve sekizinci yılda görüntülenmesi olan 37 hastadan 9'unun (%24.32) progrese olduğu gördük. İkinci yılda progrese olan hastalarda eğitim süresi anlamlı olarak kısa; CRP ve ESR düzeyleri ve BASMI skorları, ASAS aile öyküsü pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksekti. 5 yılda progrese olan grupta da CRP'nin ve ASAS aile öyküsü oranlarının anlamlı yükseklikleri dikkat çekiyordu. Bazalde artmış CRP'nin r-axSpA'ya progresyona etkisi daha önce Poddubnyy ve Dougados ve arkadaşlarının çalışmalarında da gösterilmiştir (92,96). Ancak hem yıllara göre ayrılmış gruplarda ve de tüm grupta anlamlı olarak değerlendirdiğimiz eğitim seviyesi düşüklüğü ve ASAS aile öyküsü varlığı önceki gruplarda tanımlanmamıştır.

Seksen üç nr-axSpA hastasının ortalama 10,6 yıl süre ile takibi ile yapılan bir çalışmada 15. yılda %26.4'lük r-axSpA'ya progresyon oranı bildirilmiş ve gruba görüntüleme kolundan girenlerde progresyon klinik kola göre daha sık ve hızlı olmuş (%28'e %17; hazard ratio 3,50, %95 CI 1,15-10,6, p=0,02). Çalışmada her iki kol arasında SpA için aile hikayeleri istatistiksel olarak farklı saptanmayıp, klinik kolda oran olarak daha fazla imiş (%33'e %37) (97). Benzer şekilde SPACE ve DESIR kohortlarında da görüntüleme kolunda; uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet yüksekliği, daha nadir SpA aile hikayesi ve yüksek serum CRP seviyesi bildirilmiştir (98,99). PsA kohortlarında ise Solmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %31,9'unun aile öyküsü mevcuttu ve kadın cinsiyet, erken hastalık başlangıcı, daha az remisyon potansiyeli, daha fazla deformite, entezit ve tırnak tutulumu dahil olmak üzere pozitif aile öyküsü ile ilişkilendirilmiştir (100). Biz de çalışmamızda hem logistik regresyon analizinde hem de yaptığımız longitudinal analizde aile öyküsü

varlığını r-axSpA'ya progresyon ile ilişkili bulduk.

Yapılan çalışmalarda düşük sosyokültürel seviye ve bunun bir parçası olarak düşük eğitim seviyesi; birçok hastalıkta olduğu gibi axSpA'da da azalmış tedavi yanıtı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. AxSpA hastalarında anti-TNF tedaviye yanıtı öngördürücü faktörlerini araştıran bir çalışmada hastanın tam zamanlı işinin olmaması, daha düşük eğitim seviyesi axSpA yanıt kriterlerinden bağımsız olarak düşük tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (101). Yine DESIR kohortunda 449 axSpA hastasının 5 yıllık takibinde anti-TNF tedavi alan hastalarda yüksek yanıt düzeyi, daha yüksek eğitim seviyesi, düşük entezit indeksi ve daha düşük BASDAI ve VKI ile ilişkilendirilmiştir (102). Düşük eğitim seviyesinin kötü yanıtla ilişkili olması romatoloğa erişimin zorluğu, tedaviye uyumunun ve sağlık okur yazarlığının düşük olması ile açıklanmıştır. Biz de çalışmamızda düşük eğitim seviyesini r-axSpA'ya progresyonunun temel ve bağımsız belirteçleri arasında saptadık. Bu durum tanıda gecikme, kötü tedavi uyumu ve yanıtı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda progrese olan grupta spinal mobilitenin kötü olduğunu gösterir şekilde BASMI değeri anlamlı olarak yüksekti ($p=0.015$). Yine yapılan regresyon ve GEE analizlerinde BASMI değeri r-axspa'ya progresyonla ilişkili bulundu. Almanların GESPIC kohortunda radyolojik progresyonun anlamlı şekilde fonksiyonel duruma etki edebildiği gösterilmiş ve 2 yılda mSASSS skorunda 20 ünite artışın bir BASFI ve 12 ünite artışın da bir BASMI puan artışına yol açabileceği öngörülmüştür (103). Çalışmamızda spinal değerlendirme yapılmamıştır ancak SİE progresyonunun da BASMI değerine etki edebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamız okuyucunun tanıya ve kronolojiye kör olması, ortalama $5,4\pm 2,1$ yıl ve max 11 yıla ulaşan geniş bir süreçte, 696 hasta dahil edilerek 1447 grafi değerlendirilmesi ve görüntülemelerin longitudinal olarak analiz edilmesi yönünden güçlü bir çalışmadır. Ancak tek okuyucu tarafından grafilerin değerlendirilmesi, hastaların bazal MRG ve spinal radyografik değerlendirmelerinin olmaması ise kısıtlı yönlerini oluşturmaktadır. DESIR kohortunda toplamda 345 hastanın dahil edildiği 5 yıllık gözlemsel çalışmada SİE MRG'de saptanan enflamasyon, spinal MRG'de enflamasyona kıyasla değişikliğe karşı daha duyarlı bulunmuştur. Pelvis radyografilerinde değerlendirilen yapısal hasar, değişime karşı düşük duyarlılığa sahipken, MRI-SI eklemlerinde saptanan yağlı lezyonlar iyi bir alternatif olarak değerlendirilmiştir. Spinal yapısal hasarın, radyografi ve MRG sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadan zaman içinde yavaşça ilerlediği gösterilmiştir (104). Spinal radyografik görüntülemelerde okuyucular arası uyum iyi olmakla

birlikte, SİE graflerinin uyumu okuyucular arasında düşük-orta seviyededir. Bir çalışmada klinik romatolog tarafından axSpA tanısı düşünölen ve 81/104'ü (%78) ASAS axSpA kriterlerini karşılayan (geri kalan 23 hastanın 19'unda MRG pozitif) hastanın direkt grafleri 2 deneyimli kas-iskelet radyologu ve 5 romatolog tarafından değerdendirilmiş. Tüm okuyucuların standart kalibrasyon eğitimi almaları sağlanmış olmasına ve değerdendiriciler arası uyum %94 olarak bildirilmesine rağmen, modifiye New York sınıflaması için ortalama κ (kappa) değeri 0,39 bildirilmiştir. Kas-iskelet radyologları için bahsi geçen değerdeler %80 ve 0,46 iken en deneyimli romatologlar ile radyologlar arası uyum değerdeleri %87 ve %78 ve κ değerdeleri 0,55 ve 0,36 olarak bildirilmiştir. Yani en iyimser tahminler bile okuyucular arası uyumun orta derecede olduğu bulunmuştur (105).

Sonuç olarak çalışmamız; r-axSpA'ya progresyonun eğitim yılı <8 yıl olması, C-reaktif protein değeri yüksekliği, BASMI değeri yüksekliği, ASAS'a göre SpA için aile öyküsü varlığı ile ilişki olduğunu gösterdi. Bu bulguların varlığı r-axSpA'ya progresyon riskini değerdendirirken uyarıcı olmalıdır.

6.

KAYNAKLAR

1. Braun J , Sieper J . Ankylosing spondylitis. Lancet 2007;369:1379–90.doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
2. Rudwaleit M , van der Heijde D , Landewé R , 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;68:777–83.doi:10.1136/ard.2009.108233
3. Lambert RGW , Bakker PAC , van der Heijde D , et al . Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI Working group. Ann Rheum Dis 2016;75:1958–63.doi:10.1136/annrheumdis-2015-208642
4. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am (1998) 24:697–735. doi:10.1016/S0889-857X(05)70038-7.
5. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. Curr Opin Rheumatol 2014;26:377-83.
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.
9. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, 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;50:2622-32.
8. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis 2012;71:1998–2001.
9. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial

spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525–33.

10. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5 year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1823–8.
11. Jarvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. *Arthritis Rheum.* 1995;38:381-383.
12. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L et al. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. Environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37:120-126.
13. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MD et al. HLA Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989;32:1135-1141.
14. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG et al. HLA Class 1 associations of Ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:268-270.
15. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1981;8:295-298.
16. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:359-367.
17. Breverton DA, Hart FD, Nicholls A et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1:1904-907.
18. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R et al. High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N eng J Med.* 1973; 288:704-706.
19. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7:263-269.
20. Khan MD. An update on the genetic polymorphism of HLA-B27 with 213 alleles

encompassing 160 subtypes (and still counting). *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19:9. 017-0640-1.

21. Scrivo R, Morrone S, Spadaro A et al. Evaluation of degranulation and cytokine production in natural killer cells from spondyloarthritis patients at single-cell level. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80:22-27.
22. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol.* 2005;175(4):2438-48.
23. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
24. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 1566-1574.
25. Neerinx B, Carter S, Lories RJ. No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:629-630.
26. Wellcome Trust Case Control consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-1337.
27. Haroon N, Inman RD. Endoplasmic reticulum aminopeptidases: biology and pathogenic potential. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;461-467.
28. Tsui FW, Haroon N, Reveille JD et al. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:733-736.
29. Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC) Reveille JD, Simps AM et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci.

Nat Genet. 2010;42:123-127.

30. O’Rielly DD, Uddin M, Codner D et al. Private rare deletions in SEC16A and MAMDC4 may represent novel pathogenic variants in familial axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:772-779.
31. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *Plos One*. 2014; 9:E105684.
32. Chen HA, Chen CH, Lin YJ, et al. Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:2126-2132.
33. Haynes KR, Pettit AR, Duan R, et al. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R253.
34. Klinberg E, Nurkkala M, Carlsten H et al. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014;41:1349-1356.
35. Daousis D, Filippopoulou A, Liossis SN et al. Anti TNFi treatment decreases previously increased serum Indian Hedgehog pathway target genes. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44: 646-651.
36. Aschermann S, Englbrecht M, Bergua A, et al. Presence of HLA-B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway. *Joint Bone Spine*. 2016;83:43-46
37. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR γ mat+CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-1076.
38. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:351.
39. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:650.

40. Mathieu A, Paladini F, Vacca 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; 8:420.
41. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008; 35: 305-9.
42. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1299.
43. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1511.
44. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol* 2021; 27:e547.
45. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open* 2020; 6.
46. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis*. 1962;13:291-2.
47. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(6):525-7.
48. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-8.
49. 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): p. 770-6.
50. Deodhar, A., et al., The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic*

diseases, 2016. 75(5): p. 791-794

51. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68:777–783, 2009.
52. David T YuVan Tubergen A. MD, et al. Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults April 2021.
53. Taurog, Joel D. "Ankylosing spondylitis, reactive arthritis, and undifferentiated spondyloarthropathy." *Harrison's principles of internal medicine* 2019, 328: 2109.
54. Sikora, Keith A. .Layh-Schmitt G., and Colbert R. "Etiology and pathogenesis of spondyloarthritis." *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier, 2017. 1245-1255.
55. Carron P, Varkas G, Cypers H, et al. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1389.
56. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritisinternational Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 Suppl 2:ii1.
57. Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Inflammatory and Structural Changes. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:645-62.
58. Bazzocchi A, Aparisi Gomez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am* 2017;55:943-66.
59. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, et al. Limited Reliability of Radiographic Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Suspected Early Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2016;44:70-7.
60. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al. Radiographic assessment of

sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:519.

61. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2403.

62. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: Results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1502.

63. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15:657.

64. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Tan AL, et al. Ten-year follow-up of SpA-related oligoarthritis involving the knee: the presence of psoriasis but not HLA-B27 or baseline MRI bone oedema predicts outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1099.

65. Will R, Kennedy G, Elswood J, et al. Ankylosing spondylitis and the shoulder: commonly involved but infrequently disabling. *J Rheumatol* 2000; 27:177.

66. Resnick D, Feingold ML, Curd J, et al. Calcaneal abnormalities in articular disorders. Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and Reiter syndrome. *Radiology* 1977; 125:355.

67. Spearman, C. (1904) "The proof and measurement of association between two things" *Amer. J. Psychol.* C.15 say. 72–101.

68. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1460.

69. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, et al. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:478.

70. Jans L, Egund N, Eshed I, et al. Sacroiliitis in Axial Spondyloarthritis: Assessing Morphology and Activity. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018; 22:180.
71. Seven S, Østergaard M, Morsel-Carlsen L, et al. The utility of magnetic resonance imaging lesion combinations in the sacroiliac joints for diagnosing patients with axial spondyloarthritis. A prospective study of 204 participants including post-partum women, patients with disc herniation, cleaning staff, runners and healthy persons. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59:3237.
72. Maksymowych WP, Pedersen SJ, Weber U, et al. Central reader evaluation of MRI scans of the sacroiliac joints from the ASAS classification cohort: discrepancies with local readers and impact on the performance of the ASAS criteria. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:935.
73. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17:109.
74. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:186.
75. Seven S, Pedersen SJ, Østergaard M, et al. Peripheral Enthesitis Detected by Ultrasonography in Patients With Axial Spondyloarthritis-Anatomical Distribution, Morphology, and Response to Tumor Necrosis Factor-Inhibitor Therapy. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:341.
76. Mascarenhas S, Couette N. A Systematic Review of the Inclusion of Non-Inflammatory Ultrasonographic Enthesopathy Findings in Enthesitis Scoring Indices. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11.
77. Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1412.
78. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the

ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1520.

79. Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003; 44:218.

80. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30:334.

81. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, et al. Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:293.

82. Lambert RGW, Hermann KGA, Diekhoff T. Low-dose computed tomography for axial spondyloarthritis: update on use and limitations. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33:326.

83. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Tan AL, et al. Ten-year follow-up of SpA-related oligoarthritis involving the knee: the presence of psoriasis but not HLA-B27 or baseline MRI bone oedema predicts outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1099.

84. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978.

85. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D5 Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1599.

86. Akkoc, Y., Karatepe, A. G., Akar, S., Kirazli, Y., & Akkoc, N. (2005). A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international*, 25(4), 280-284.

87. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining

spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. J Rheumatol 1994; 21: 1694-1698.

88. Yanık B, Gürsel YK, Kutlay Ş, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. Clin Rheumatol. 2005;24(1):41-47. doi:10.1007/s10067-004-0968-6

89. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 20-26.

90. Rohde G, Berg KH, Prøven A, Haugeberg G. The relationship between demographic- and disease-related variables and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. BMC Musculoskelet Disord 2017;18:328.

91. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Jun;14(6):525-533. doi: 10.1080/1744666X.2018.1477591. Epub 2018 May 24. PMID: 29774755.

92. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, van den Berg R, Navarro Compan V, Demattei C, Landewé R, van der Heijde D. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. Ann Rheum Dis. 2017 Nov;76(11):1823-1828. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28684556; PMCID: PMC5705846.

93. Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, et al. Radiographic Progression From Non-Radiographic To Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From A 5-Year Multicountry Prospective Observational Study. Annals Of The Rheumatic Diseases 2022;81:96-97.

94. Alexandre Sepriano and others, Is active sacroiliitis on MRI associated with radiographic damage in axial spondyloarthritis? Real-life data from the ASAS and DESIR cohorts, Rheumatology, Volume 58, Issue 5, May 2019, Pages 798–802, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key387>.

95. Akar S, Isik S, Birlik B, et al. Baseline sacroiliac joint magnetic resonance imaging abnormalities and male sex predict the development of radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1511-7.
96. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
97. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1415-21. doi: 10.1002/art.39542. PMID: 26663907; PMCID: PMC5025639.
98. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1492–9.
99. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):746–51.
100. Solmaz, D., Bakirci, S., Kimyon, G., Gunal, E.K., Dogru, A., Bayindir, O., Dalkilic, E., Ozisler, C., Can, M., Akar, S., Cetin, G.Y., Yavuz, S., Kilic, L., Tarhan, E.F., Kucuksahin, O., Omma, A., Gonullu, E., Yildiz, F., Ersozlu, E.D., Cinar, M., Al-Onazi, A., Erden, A., Tufan, M.A., Yilmaz, S., Pehlevan, S., Kalyoncu, U. and Aydin, S.Z. (2020), Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease. *Arthritis Care Res*, 72: 63-68.
101. Gary J Macfarlane and others, Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS, *Rheumatology*, Volume 59, Issue 9, September 2020, Pages 2481–2490, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez657>
102. Pina Vegas L, Sbidian E, Wendling D, Goupille P, Ferkal S, Le Corvoisier P, Ghaleh B, Luciani A, Claudepierre P. Factors associated with remission at 5-year follow-up in recent-onset axial spondyloarthritis: results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 11;61(4):1487-1495. doi: 10.1093/rheumatology/keab565. PMID: 34270707; PMCID:

PMC8996779.

103. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knuppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:703-11.

104. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Claudepierre P, Feydy A, Reijnders M, Loeuille D, Landewé R. Imaging Outcomes for Axial Spondyloarthritis and Sensitivity to Change: A Five-Year Analysis of the DESIR Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Feb;74(2):251-258. doi: 10.1002/acr.24459. Epub 2022 Jan 10. PMID: 32976683; PMCID: PMC9303461.

105. Akar S, Solmaz D. Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansıması. *J Turk Soc Rheumatol* 2020;12:54-66.

