



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİNE GÖRE
ANKİLOZAN SPONDİLİT TANISI ALAN HASTALARDA
SAKROİLİYAK EKLEMLERİNDE TOTAL ANKİLOZU OLAN
VE OMURGA HASARI OLMAYAN HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI”**

Dr. Cihat Yörük

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmail Sarı

İZMİR–2021



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİNE GÖRE
ANKİLOZAN SPONDİLİT TANISI ALAN HASTALARDA
SAKROİLİYAK EKLEMLERİNDE TOTAL ANKİLOZU OLAN
VE OMURGA HASARI OLMAYAN HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI”**

Dr. Cihat Yörük

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmail Sarı

İZMİR–2021

ÖNSÖZ

İlk günden bu yana tezimin planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında tecrübelerini ve katkılarını esirgemeyen,uzmanlık eğitimim süresinde önemli bir yeri olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İsmail SARI'ya,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Semih GÜLLE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum uzman ve asistan çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen,her zaman yanımda olan anneme, babama ve sevgili eşim Eda'ya gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cihat Yörük

İZMİR-2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
TABLOLAR DİZİNİ	X
GRAFİKLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Spondiloartrit.....	2
2.2. Aksiyel Spondiloartrit.....	5
2.3. Ankilozan Spondilit.....	6
2.3.1. Ankilozan Spondilitin tarihçesi, tanı kriterleri ve sınıflandırılması	6
2.3.2. Epidemiyoloji	9
2.3.3. Etiyoloji.....	10
2.3.4. Patogenez	12
2.3.5. Klinik özellikler.....	14
2.3.6. Fizik muayene bulguları.....	17
2.3.7. Laboratuvar bulguları	20
2.3.8. Radyolojik görüntüleme.....	20
2.3.9. Ayırıcı Tanı	25
2.3.10. Mortalite ve Prognoz.....	25

2.3.11.	Ankilozan Spondilitte Değerlendirme ve İzlem.....	26
2.3.12.	Tedavi.....	33
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1.	Çalışmaya dahil etme kriterleri.....	38
3.2.	Dışlama Kriterleri	38
3.3.	Hasta Seçimi	38
3.4.	Klinik ölçüm ve değerlendirmeler	39
3.5.	Radyolojik görüntüleme bulguları.....	39
3.5.1.	Spinal tutulumun radyolojik değerlendirmesi	39
3.5.2.	Kalça tutulumunun radyolojik değerlendirmesi (BASRI)	41
3.6.	İstatiksel Analiz	41
4.	BULGULAR.....	42
4.1.	Demografik bulgular.....	42
4.2.	Hastaların komobiditeleri ve ekstraartiküler bulguları	43
4.3.	Hastaların eğitim, meslek ve anti-TNF kullanım durumları.....	44
4.4.	Laboratuvar bulguları ve klinik aktivite skorları.....	45
4.5.	Hastaların tedavi kullanım özellikleri.....	46
4.6.	Hastaların kalça tutulumunun değerlendirilmesi	47
4.7.	ROC Analizi	48
5.	TARTIŞMA	49
6.	SONUÇ	56
7.	KAYNAKÇA.....	57

ÖZET

BAŞLIK: “MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİNE GÖRE ANKİLOZAN SPONDİLİT TANISI ALAN HASTALARDA SAKROİLİYAK EKLEMLERİNDE TOTAL ANKİLOZU OLAN VE OMURGA HASARI OLMAYAN HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI”

Giriş: Sindesmofitlerin spinal kolonda köprüleşmesi AS’nin progresyonu açısından anahtar bir role sahiptir. Bu çalışmamızda romatoloji kliniğimizde takip edilen grade 4 sakroiliit saptanan Ankilozan Spondilit (AS) tanılı hastalarda spinal kolon tutulumu olmayan ve tam spinal ankilozu (bambu kamışı vertebra) olan hastaları klinik, demografik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi veri sisteminde kayıtlı, modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı alan ve unilateral/bilateral grade 4 sakroiliit olan 202 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların servikal, dorsal ve lomber grafileri yapısal hasar açısından lateral anterior ve anteroposterior yönlere ek olarak lateral posterior ile faset eklem tutulumu değerlendirildi. Çalışmada tüm grafiler ayrı zamanlarda iki kez değerlendirildi. Bu hasta gruplarının klinik özellikleri, vertebral füzyonu predikte eden faktörler ve anti-TNF kullanım özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: 19 (%9,5) hastada spinal kolonda hiçbir tutulum olmadığı ve 19 (%9,5)’unda ise spinal füzyon görünümü olduğu saptandı. Spinal füzyon saptanan hastaların hiçbir spinal tutulumu olmayan hastalardan daha yaşlı olduğu ($p<0.001$) ve erkek cinsiyet sıklığının daha fazla olduğu ($p=0.042$) saptandı. Hastalarda spinal füzyon gelişimini predikte eden faktörlerin değerlendirilmesi için yapılan istatistiksel modelde sadece >45 yaş olmanın [OR: 10.5, GA: %95, 2.8-39.2; ($p<0.001$)] ve erkek cinsiyete sahip olmanın [OR: 10.5, GA: %95, 1.14-96.56; ($p=0.042$)] etkili olduğu saptandı. Her iki grupta da TNF kullanım oranları (%78,9’a karşın %52,6), TNF switch oranları (%53,3’e karşın %45,5) ve TNF dağılımları benzerdi ($p>0,05$). AS tanılı hastaların kalça tutulum özellikleri ‘de özetlenmiştir. Tam spinal füzyon saptanan ve hiçbir spinal tutulum saptanmayan hastalar arasında sağ ve sol kalça BASRI skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Sonuç: Çalışmamızda dört önemli klinik sonuca ulaştı: (1) Bilateral Grade 4 sakroiliiti olan AS tanılı hastaların %9,5’inde spinal füzyon izlendiği, %9,5’inde hiçbir spinal tutulum olmadığı ve %81’inde ise değişen derecelerde spinal hasar olduğu saptandı. (2) Anti-TNF tedavi yanıtları spinal füzyon olan ve hiçbir spinal tutulum olmayan hastalarda benzer saptandı. (3) >45 yaş olmak ve erkek cinsiyete sahip olmak dışında spinal füzyon gelişimini öngördüren başka bir faktör saptanmadı. (4) Tam spinal füzyon saptanan ve hiçbir spinal tutulum saptanmayan hastalar arasında kalça tutulum dereceleri açısından farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, bambu omurga, radyografik progresyon, sindesmofit, spinal füzyon, spondiloartrit

ABSTRACT

“COMPARISON OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FINDINGS OF PATIENTS WITH TOTAL ANKYLOSE OF THE SACROILIAC JOINTS AND WITHOUT SPINE DAMAGE IN PATIENTS DIAGNOSED ACCORDING TO THE MODIFIED NEW YORK CRITERIA”

Objective: Bridging syndesmophytes in the spinal column plays a key role in the progression of AS. In this study, we aimed to evaluate patients with ankylosing spondylitis (AS) diagnosed with grade 4 sacroiliitis followed in our rheumatology clinic, without spinal column involvement and with complete spinal ankylosis (bamboo cane vertebra), together with their clinical, demographic and laboratory findings.

Materials and Methods: A total of 202 patients with unilateral/bilateral grade 4 sacroiliitis, who were registered in the Dokuz Eylul University Hospital data system, diagnosed with AS according to the modified New York diagnostic criteria, were included in the study. Cervical, dorsal and lumbar radiographs of all patients were evaluated for structural damage, in addition to lateral anterior and anteroposterior aspects, as well as lateral posterior and facet joint involvement. In the study, all radiographs were evaluated twice at separate times. The clinical features of these patient groups, the factors predicting vertebral fusion and the use of anti-TNF were evaluated.

Results: It was found that 19 (9.5%) patients had no involvement of the spinal column and 19 (9.5%) had spinal fusion appearance. It was determined that patients with spinal fusion were older ($p<0.001$) and the frequency of male gender was higher ($p=0.042$) than patients without any spinal involvement. In the statistical model made to evaluate the factors predicting the development of spinal fusion in patients, only being >45 years old [OR: 10.5, CI: 95%, 2.8-39.2; ($p<0.001$)] and male gender [OR: 10.5, CI: 95%, 1.14-96.56; ($p=0.042$)] was found to be effective. TNF usage rates (78.9% vs. 52.6%), TNF switch rates (53.3% vs. 45.5%) and TNF distributions were similar in both groups ($p>0.05$). Hip involvement characteristics of patients with AS are summarized in . There was no significant difference between the patients with complete spinal fusion and no spinal involvement in terms of right and left hip BASRI scores ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, we reached four important clinical results: (1) Spinal fusion was observed in 9.5% of the patients with bilateral Grade 4 sacroiliitis diagnosed with AS, 9.5% had no spinal involvement and 81% had varying degrees of spinal injury. (2) Anti-TNF treatment responses were similar in patients with spinal fusion and no spinal involvement. (3) Except for being >45 years old and having a male gender, no other factor was found to predict the development of spinal fusion. (4) There was no difference in the degree of hip involvement between patients with complete spinal fusion and no spinal involvement.

Keywords: Ankylosing spondylitis, bamboo spine, radiographic progression, syndesmophyte, spinal fusion, spondyloarthritis

SİMGE VE KISALTMALAR

- AksSpA:** Aksiyel spondiloartrit
- ANTXR2:** Antraks toksin reseptör 2
- AS:** Ankilozan spondilit
- ASAS:** Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti
- BASDAİ:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
- BASFİ:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- CRP:** C-reaktif protein
- DİSH:** Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteo
- DMARD:** Hastalık modifiye edici ajan
- ERAP-1:** Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
- ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- ESSG:** Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
- GESPIC:** German Spondyloarthritis Inception Cohort
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- IFN-γ:** Interferon gama
- IL-1R2:** Interlökin-1 reseptör tip II
- IL-23R:** Interlökin-23 reseptör
- İBH-İA:** İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit
- JİA:** Juvenil idiyopatik artrit
- KMY:** Kemik mineral yoğunluğu
- MASES:** Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit skoru

MHC: Doku uygunluk kompleksi

mNY: modifiye New York

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PsA: Psöriatik artrit

Rea-AksSpA: Reaktif artrit ilişkili AksSpA

SİE: Sakroiliyak eklem

SpA: Spondiloartrit

STIR: Short Tau Inversion Recovery

TNF- α : Tümör nekroz faktörü

USG: Ultrasonografi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu sınıflama kriterleri	3
Tablo 2. Aksiyel Spondiloartrit (AksSpA) için ASAS sınıflama kriterleri.....	4
Tablo 3. Periferik Spondiloartrit (SpA) için ASAS sınıflama kriterleri	5
Tablo 4. İnflamatuar bel ağrısı ASAS kriterleri.....	6
Tablo 5. İnflamatuar bel ağrısı Calin kriterleri	6
Tablo 6. Roma Tanı Kriterleri (1961)	7
Tablo 7. Ankilozan spondilit için 1966 New York Kriterleri	8
Tablo 8. Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri	8
Tablo 9. mNY kriterlerinde tanımlanmış sakroiliak eklem değişikliklerinin evrelemesi	21
Tablo 10. ASAS yanıt kriterleri	27
Tablo 11. BASMI’de kullanılan ölçümler.....	30
Tablo 12. Hastanın değerlendirilmesinde ASAS tarafından önerilen yöntemler.....	33
Tablo 13. Hastaların demografik bulguları	42
Tablo 14. Hastaların eğitim durumu, mesleği ve anti-TNF kullanım özellikleri	44
Tablo 15. Hastaların laboratuvar bulguları ve klinik aktivite skorları	46
Tablo 16. Hastaların tedavi kullanım özellikleri.....	47
Tablo 17. Hastaların kalça tutulumunun BASRI ile değerlendirilmesi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Spondiloartrit konsepti.	2
Şekil 2. BASDAİ değerlendirme ölçeği	29
Şekil 3. BASFİ değerlendirme ölçeği.....	31
Şekil 4. Hastaların seçimi ve değerlendirme aşamaları	41

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ankilozan spondilitli bir hastada bilateral sakroiliiti gösteren pelvis grafisi....	22
Resim 2. Servikal omurgada çıkan köprüleşme ve ankiloza neden olan sindesmofitler..	23
Resim 3. Tek taraflı (sağ) sakroiliiti gösteren koronal Sakroiliyak MR (STIR) kesiti	24
Resim 4. Grade 4 sakroiliiti olan ve omurga tutulumu olmayan AS tanılı hastanın direkt grafileri.....	40
Resim 5. Grade 4 sakroiliiti olan ve tam omurga tutulumu olan (bamboo kamışı) AS tanılı hastanın direkt grafileri	40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliitin neden olduğu bel ağrısıyla karakterize, entezit, spinal deformite ile seyreden, aksiyal iskelet sistemini etkileyen, insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili, sebebi bilinmeyen, kronik inflamatuvar progresif bir hastalıktır. AS'de esas olarak aksiyel iskelet etkilenir ve ağrıya, sertliğe ve omurganın işlev bozukluğuna neden olur. AS hastaları arasında hastalık seyrinin oldukça değişken olduğu bulunmuştur. İnflamatuvar bel ağrısı tanımlayan hastalarda AS tanısı radyografik olarak direkt pelvis radyografisi eşliğinde modifiye New York (mNY) kriterleri eşliğinde konulmaktadır. Hastalığın klasik olarak sakroiliyak eklemden (SİE) başladığı düşünülürken birlikte spinal hasarın da dikkate alınması ile birlikte hastalığın doğasında heterojen bir radyografik progresyon izlendiği gözlenmiştir.

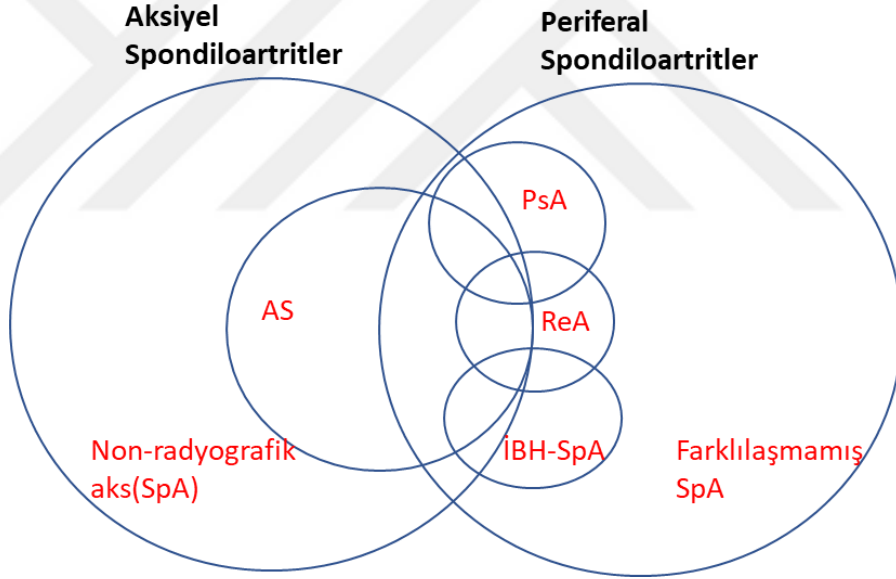
Spinal radyografik hasarlar hastalarda omurganın tamamen kaynaşmasına ve nihayetinde "bambu kamışı" olarak adlandırılan bir oluşuma yol açabilen sindesmofitlerin oluşumunu içerir. Çoğu AS hastasında, ilk hastalık semptomlarından radyografilerde kemik oluşumunun belirtilerine kadar yıllar sürer. Bu nedenle, radyografik ilerlemeyi araştırmak için uzun süreli takip gereklidir. Sindesmofitlerin birikmesi ve köprülenmesi nihayetinde omurganın ankilozuna ve hastaların %40'ında tam spinal füzyona yol açabilir. AS'deki radyografik progresyon direkt radyografilerde görülebilen değişiklikler kullanılarak değerlendirilmektedir. Spinal hasarı ölçmek için çeşitli radyografik skorlama yöntemleri geliştirilmiş ve onaylanmış olup tüm vertebranın değerlendirildiği bir skorlama sistemi kullanılmamıştır. Bununla birlikte tüm AS tanılı hastalarda spinal progresyon homojen ve asendan progresyon paterni göstermemektedir. AS tanılı hastalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, yüksek hastalık aktivitesi, bazal spinal hasar yaygınlığının spinal progresyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte SİE total ankilozu olan hastalarda eş zamanlı spinal hasarın yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amaç, mNY kriterlerine göre grade 4 sakroiliit tanısı almış olan AS hastalarının tüm vertebralarının servikal, dorsal ve lomber grafilerini yapısal hasar açısından, lateral anterior ve anteroposterior yönlerde ek olarak lateral posterior ile faset eklemlerinin tutulumu da değerlendirilerek hiçbir spinal tutulum olmayan ve tam spinal tutulum olan hastaları gruplandırarak demografik ve klinik açıdan karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartrit

Spondiloartrit (SpA) terimi heterojen bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Bu hastalık grubunda; reaktif artrit, psöriyatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, juvenil kronik artrit ve SpA grubu hastalıkların prototipi olan ankilozan spondilit (AS) yer almaktadır. Bu grupta yer alan hastalıkların çeşitli klinik formları mevcuttur. Bunlar aksiyel tutulumun ön planda olduğu durumlar, periferik tutulumun ön planda olduğu durumlar ve bunların dışında yer alan anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, kardiyovasküler tutulum, entezit, ailesel yatkınlık, HLA-B27 pozitifliği gibi eklem dışı bulgular (1) (Şekil 1).

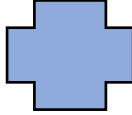


Şekil 1. Spondiloartrit konsepti.

1974'te ilk olarak Moll ve ark. seronegatif SpA olarak adlandırılan ve birbiriyle ilişkili bir grup bozukluktan oluşan bu kavramı oluşturmuşlardır (2). 1984'de yayınlanan mNY kriterlerinin özellikle aksiyel tutulumu ön planda değerlendirmesi nedeniyle klinik pratikte önemli kısıtlamaları mevcuttu. 1990'da Amor ve ark. SpA için ilk olarak sınıflandırma kriterlerini önermişlerdir. Tüm SpA grubu için önerilen bu kriterler, mevcut semptomlar ne olursa olsun bir hastanın SpA olarak sınıflandırılmasına izin vermiştir (3).

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu spondiloartrit sınıflaması yaparken inflamatuvar karakterde omurga tutulumuyla karakterize spondilitik tutulum ile asimetrik özellikle alt ekstremitelerdeki periferik tutulumu giriş kriterleri olarak ele almıştır (4) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu sınıflama kriterleri (4)

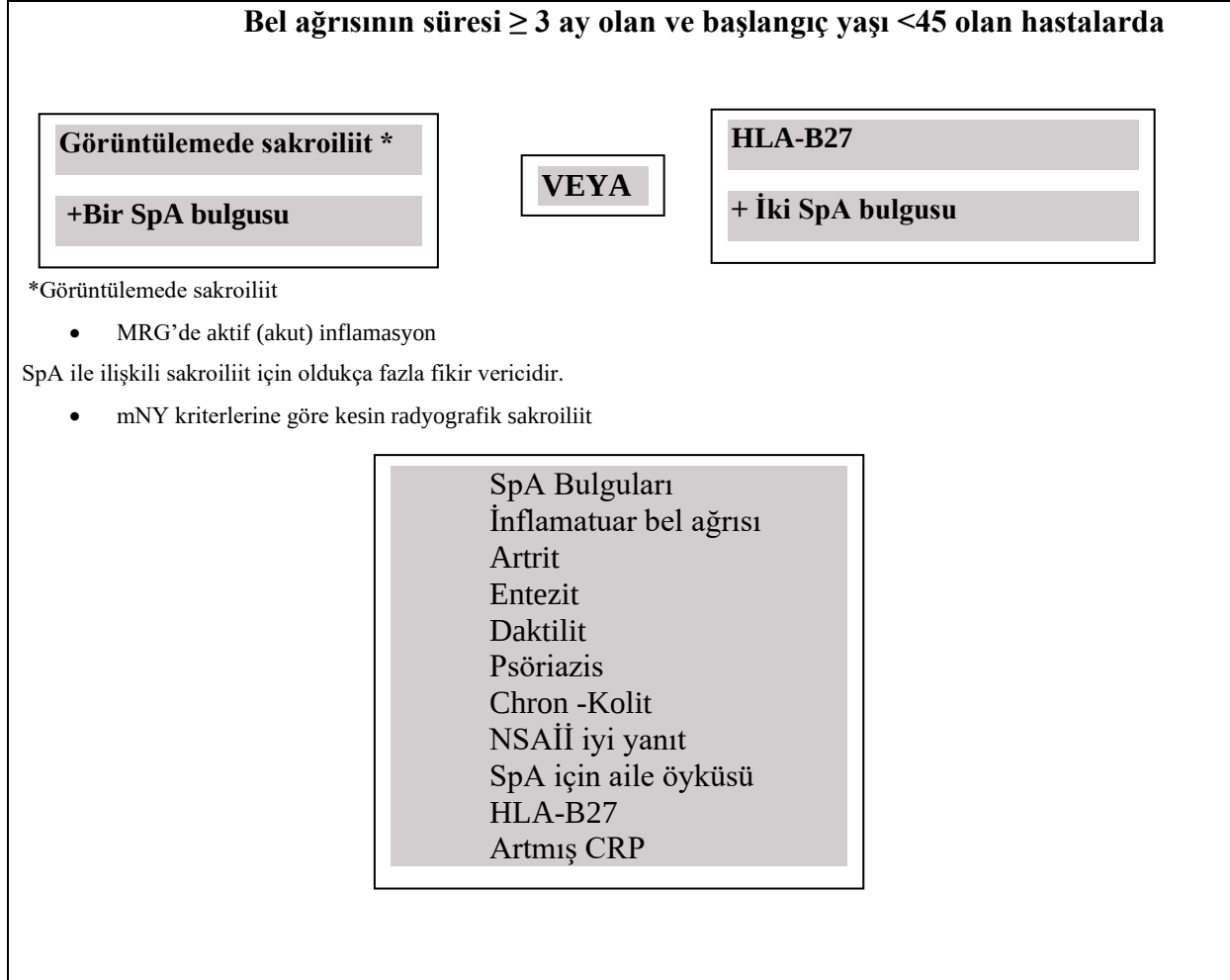
ESSG-SINIFLAMA KRİTERLERİ (European Spondylarthropathy Study Group: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)
<u>İnflamatuvar Bel Ağrısı</u> VEYA <u>Sinovit</u> (asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede)

Aşağıdakilerden bir tanesi:
➤ Entezit (topuk) ➤ Pozitif aile öyküsü ➤ Psöriyazis ➤ Crohn hastalığı, Ülseratif kolit ➤ Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare ➤ Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında taraf değiştirebilen) ➤ Sakroiliit

SpA grubu hastalıkların tanısını koymak her zaman için kolay olmamaktadır. Bunun en önemli nedeni hastalıkların klinik ve radyolojik bulgularının tümünün hastalığın başlangıç döneminde görülmemesidir. SpA ile ilgili ilk klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar sonra bile yeni bulguların gelişebilmesinden dolayı hastaların dahil olduğu hastalık grupları da yıllar içerisinde değişebilmektedir (1).

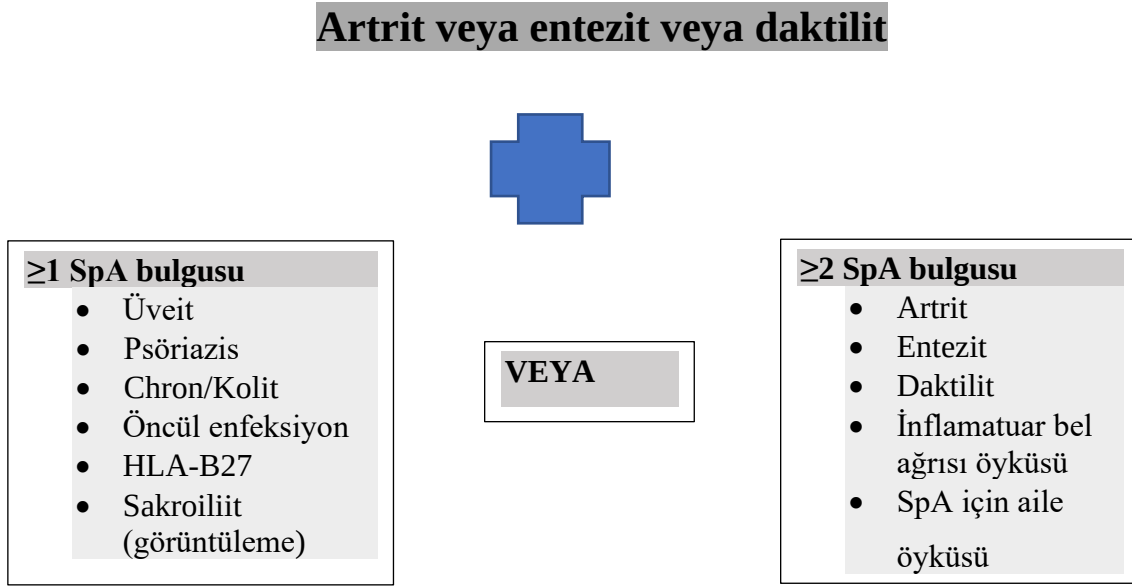
2009 yılında, belirli bir alt tipe odaklanan kriterlerin dezavantajlarının olması nedeni ile Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirmesi Cemiyeti (ASAS), bu konuda yeni kriterler önermek için, günlük pratikte sıklıkla karşılaşılan aksiyel semptomlar ve periferik tutulum gibi ana konuları

da içeren geniş bir kesitsel çalışma yapmıştır. Aksiyel semptomlarla başvuran hastalara odaklanan ilk kriter grubunda, yapısal hasardan bağımsız olarak tüm aksiyel hastalıklar için aksiyel SpA (AksSpa) terimi önerilmiştir. Bu kriterler üç önemli noktayı vurgulamaktadır; mevcut semptomlar ne olursa olsun tanımlanan klinik özellikler, SİE değişiklikleri saptamak için yeni görüntüleme tekniklerinin önemi ve HLA-B27 tiplendirmesinin katkısı (5) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Aksiyel Spondiloartrit (AksSpA) için ASAS sınıflama kriterleri (5)



Tablo 3. Periferik Spondiloartrit (SpA) için ASAS sınıflama kriterleri (6)



2.2. Aksiyel Spondiloartrit

Hastalar sıklıkla kronik bel ağrısı ve kalça ağrısı ile başvururlar. Bu ağrı inflamatuvar karakterdedir. Hastaların önemli bir kısmında sabah katılığı gelişir ve bu hareket etmekle azalır. Bel ağrısının geceleri özellikle gece uykusunun ikinci yarısında olması ayrıca dikkate değer olmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısının sınıflandırılması için farklı kriterler geliştirilmiştir (5).

AksSpA, spondiloartritlerin bir alt sınıfı olup esas olarak aksiyel iskelet sistemi etkilenir. Bu grupta; AS, psöriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit (İBH-İA), juvenil idiyopatik artrit (JIA) ve reaktif artrit ilişkili AksSpA (Rea-AksSpA) şeklinde sınıflandırılabilir.

AksSpA terimi genel olarak SİE ve omurgada radyografilerde görülebilir yapısal hasarı olan (radyografik AkSpA - diğer bir adlandırmayla AS) ve radyografik hasarı olmayan (non-radyografik – nr-AksSpA) hastaları kapsar.

Tablo 4. İnflamatuar bel ağrısı ASAS kriterleri (7)

1	Başlangıç yaşı 40'ın altında
2	Sinsi başlangıçlı
3	Hareketle/egzersizle azalması
4	İstirahatle geçmemesi
5	Gece ağrısı olması
*5 kriterden 4'ü olmalı	

Tablo 5. İnflamatuar bel ağrısı Calin kriterleri (8)

1	40 yaş altında başlama
2	3 aydan fazla süren bel ağrısı
3	Sinsi başlangıç
4	Sabah sertliği
5	Egzersizle bel ağrısının düzelmesi
*5 kriterden 4'ü olmalı	

Calin kriterleri (8) inflammatuar bel ağrısı için ilk ve en sık kullanılan kriterler grubudur ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterlerinde kullanılmıştır (**Tablo 5**) (4). İnflamatuar bel ağrısı, aksiyal SpA için tipik bir klinik semptom olarak kabul edilse de, aksSpA tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü %80'i geçmez (8,9).

2.3. Ankilozan Spondilit

2.3.1. Ankilozan Spondilitin tarihçesi, tanı kriterleri ve sınıflandırılması

AS; Yunanca “ankylos” sert, katı ve “spondylos” omurga anlamına gelen kelimelerden türetilmiştir.

Ankilozan spondilitin (AS) tarihi, karakteristik omurga değişiklikleri olan 5000 yıllık iskeletlerin keşfine kadar uzandığı düşünülmektedir. Ancak o dönemlerde keşfedilen iskeletlerin DISH (Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteoze) ve diğer intervertebral füzyon yapabilen hastalıklardan ayrımının zor olduğu belirtilmiştir. Bernard Connor ankilozan spondilitin ilk klinik tanımını 1691’de yapmıştır (10).

1893'te Rus nörolog ve psikolog Vladimir von Bechterev, daha önce sırt travması geçirmiş ve bir tür spondilit deformasyonu gelişen bir anne ve kızı da dahil olmak üzere üç hastayı tanımlamıştır. Omurların kronik inflamatuvar sürecinin sertliğe, kemik füzyonuna ve miyelopatiye yol açtığını ve bunun kalıtsal bir bileşeni olduğunu öne sürmüştür. Sırasıyla Alman ve Fransız nörologlar Adolph Strümpell (1897) ve Pierre Marie (1898), başka vakaları tanımladılar ve hastalığı bağımsız olarak öncelikle romatolojik olarak tanımlamışlardır. Bu nedenle AS daha önce “Bechterew Hastalığı” veya bazı ülkelerde hala kullanılan “Marie-Strümpell Hastalığı” olarak da biliniyordu. 1930'lardan 1950'lerin ortalarına kadar radyasyon tedavisi AS tedavisinde yaygın olarak kullanıldı. Bu genellikle çok etkili olsa da, bu tedavinin bir sonucu olarak ikincil maligniteler endişesi nedeniyle daha sonra terk edildi (10).

Seronegatif spondiloartritler kavramı ilk kez 1960'lı yıllarda Moll ve Wright tarafından ortaya atılmıştır. (11).

Ankilozan spondilit sınıflaması için ilk kriterler 1961'de Roma toplantısı sırasında belirlenmiştir (**Tablo 6**). Bu kriterler dahilinde SİE'nin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısı mümkündü. 1966 yılında ise New York kriterleri oluşturulmuştur (**Tablo 7**). Daha sonrasında bu kriterlerde revizyona gidilip ve 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek Modifiye New York Kriterleri (mNY) geliştirilmiştir (**Tablo 8**) (12).

Tablo 6. Roma Tanı Kriterleri (1961) (13)

Klinik Kriterler		Radyolojik Kriterler
1	Dinlenme ile azalmayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve tutukluğu	Radyolojik olarak bilateral sakroiliit
2	Torakal bölgede ağrı ve tutukluk	
3	Lomber omurgada hareket kısıtlılığı	
4	Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma	
5	İritis veya sekellerine ait öykü veya bulgu	

“Kesin AS: En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit veya en az dört klinik kriter”

Tablo 7. Ankilozan spondilit için 1966 New York Kriterleri (13)

Klinik Kriterler	Radyolojik Kriterler
1 Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu	1 Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2 Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı	2 Unilateral grade 3-4 sakroiliit
3 Lomber omurgada hareket kısıtlılığı	
4 Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması	
5 İritis veya sekellerine ait öykü veya bulgu	
“Kesin AS: En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit veya en az dört klinik kriter”	

Tablo 8. Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri (12)

1	Lomber omurganın 3 planda hareket kısıtlılığı: öne fleksiyon, lateral fleksiyon, extansiyon
2	Dorsolomber bileşke veya lomber omurgada ağrı
3	Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm ve altında olması
Radyografilerin Decelelendirilmesi	
Normal, 0; Şüpheli,1: minimal sakroiliit, 2; orta derecede sakroiliit,3; ankiloz,4	
4	Kesin AS için:

-
- **Grade 3-4 bilateral sakroiliit ve en az bir klinik kriter**
 - **Grade 3-4 unilateral veya grade 2 bilateral sakroiliit ve ilk klinik kriter veya ikinci ve üçüncü klinik kriterler**
 - **Olası AS : Grade 3-4 sakroiliit ve klinik kriterlerin yokluğu**
-

2.3.2. Epidemiyoloji

AksSpA genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında ortaya çıkmaktadır. AksSpA'lı hastalar incelendiğinde çocukluk çağında başlayanlarda erişkin döneme kıyasla kalça tutulumu ve periferik eklem tutulumu daha fazla oranda görülmektedir. Erkekler kadınlara göre hastalıktan 2-3 kat daha yüksek oranda etkilenmektedir; AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmaktadır. Bu oran coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalığın erkeklerde hastalığın daha yüksek oranda görülmesinin yanı sıra aynı zamanda daha ciddi bir klinik seyir izlediği ile ilgili çalışmalar da vardır ancak bu konuda tartışmalı sonuçlar mevcuttur (14).

AksSpA gelişiminde genetik faktörlerin rolünü önemlidir. Bu hastalığın genetik faktörlerle %90'dan fazla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalığın majör doku uyumluluk (histokompatibilite) kompleks (MHC) antijenlerinden HLA-B27 ile olan yakın ilişkisi oldukça net bir şekilde tanımlanmıştır. Genel toplumun %7- 8'inde HLA-B27 pozitifdir. Bu oran AS hastaları arasında %90-95; SpA grubuna ait diğer hastalıklar arasında ise %50-75 arasında değişmektedir. Herhangi bir toplum için HLA-B27 prevalansı ile AS insidansı arasında genel olarak orantısal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15,16).

AkSpA'da MHC klas II ve III genlerinin hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. HLA-DRB1*08'in HLA-B27 pozitif hastalardaki taşıyıcılığı semptomların daha erken yaşta başlamasına ve üveit gelişimine yol açtığına dair veriler elde edilmiştir. Bu veriler HLA-B27-dışı MHC genlerinin AS klinik özelliklerini ve hastalık ciddiyetini belirleyici özelliğe sahip olduğunu düşündürmektedir (17). MHC-dışı genetik faktörlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu alanda en heyecan verici gelişmeler majör genetik tarama sonucunda AS ile ilişkili olduğu saptanan iki ayrı genetik lokusun saptanmış olmasıdır: Bunlar ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1; ARTS1 olarak da bilinir) ve İnterlökin 23 reseptör

(IL23R) genidir. Bu genlerin AS için toplumsal riski sırası ile %26 ve %9'unu artırdığı saptanmıştır (18).

İzlanda'da bilinen tüm AS hastalarının soyağaçları incelenmiş buna göre, bu hastaların 1. 2. ve 3. dereceden akrabalarında hastalığa yakalanma anlamında görece risk (rölatif risk) sırayla 75.5, 20.2 ve 3.5 olarak saptanmış, dördüncü dereceden akrabalarda ise oran 1.04 düzeyine gerilemiş ve istatistiksel önemini kaybetmiştir (19).

Bir popülasyonda AksSpA prevalansı, incelenen etnik gruba, değerlendirme için hastaların seçimine ve sınıflandırma kriterlerine bağlıdır. Çeşitli ülkelerde AS yaygınlığı tahminleri 10.000'de 0,7 ile 49 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa, Asya, Latin Amerika ve Afrika'da 10.000'de ortalama AS prevalansları sırasıyla 31,9, 23,8, 16,7, 10,2 ve 7,4'tür (20).

Türkiye'de gerçekleştirilen epidemiyolojik bir çalışmada İzmir'de AS prevalansının %0,49 olduğu; aynı toplumdaki RA prevalansına eşit bulunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada AS'in de dahil edildiği genel spondiloartrit prevalansı ise %1,05 olarak saptanmıştır (21). Ülkemizden bildirilmiş başka bir çalışmaya göre ise AS hastaları arasında HLA-B27 sıklığı beklenenden düşük (%70) bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada HLA-B27 pozitifliğinin üveit gelişimi, daha erken yaşta hastalık başlangıcı ve semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama sürenin kısa olması ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (22).

AS ve ilişkili spondiloartritlerin epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda ulaşılan sonuçlar genellikle genetik faktörlerin paralelinde seyretmiş olup, çevresel faktörlerin genetik faktörler kadar hastalık epidemiyolojisine katkısının olmadığı tespit edilmiştir (23).

2.3.3. Etiyoloji

2.3.3.1. Genetik Faktörler

AkSpA otoimmün bir hastalık olup, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler yoluyla gelişir. Son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, AS'nin etiyolojisi belirsizliğini hala korumaktadır. AS'nin oluşumunda genetik faktörlerin oldukça önemli olduğu kabul edilmiştir. AkSpA'nın kalıtsal faktörleri ilk kez 1961'de aileler içinde doğrulandığından beri sürekli araştırılan bir konu olmuştur. Yapılan ikiz çalışmalarında, monozygotik ikizlerde (%63), çift yumurta ikizlerine (%23) göre önemli ölçüde daha yüksek uyum

olduğu ortaya konmuştur (24). En önemli genetik faktörlerden biri, 1973 yılında keşfedilen majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I allel geni olan HLA-B27'dir (25).

HLA-B27-pozitif hastalar, HLA-B27-negatif hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bir ortalama başlangıç yaşı ve daha yüksek bir akut ön üveit prevalansı gösterdiği görülmüştür (26). HLA-B27'nin şimdiye kadar 100'den fazla alt tipi tanımlanmıştır, özellikle Doğu Asya ve Kafkas kökenli olanlar arasında farklı yaygınlık oranlarına sahiptir. Bilindiği üzere, AS'deki en yaygın alt tipler HLA-B27:05 (Kafkas popülasyonları), HLA-B27:04 (Çin popülasyonları) ve HLA-B27:02'dir (Akdeniz popülasyonları) (27).

En çok vurgulanan genetik faktör olmakla birlikte, HLA-B27'nin AS kalıtımına genel katkısı yalnızca ~%20'dir. Bu sonuç diğer genetik etkenlerin AS'ye katkıda bulunduğunu gösterir. HLA-B60, HLA-B27-negatif AS ile ilişkilidir ve hastalığa yatkınlığı 3-6 kat artırır (28). Tayvanlı bir popülasyonda yapılan bir analiz, HLA-B60 ve HLA-B27 arasındaki etkileşimin AS duyarlılığı riski için daha iyi bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür (29).

Yapılan insan genom çalışmalarında AS için yüksek risk taşıyan altı lokus daha saptanmıştır. Bunlar: endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1), interlökin-23 reseptör (IL-23R), antraks toksin reseptör 2 (ANTXR2), interlökin-1 reseptör tip II (IL-1R2) ve kodlanmamış 2 tane gen sekansıdır (30,31).

2.3.3.2. İmmünolojik Faktörler

Ankilozan spondilit; İBH, psöriazis de dahil olmak üzere bir dizi otoimmün hastalık ile ilişkilidir ve bu durum, bu hastalıkların genetik bir temeli ve bazı ortak immünolojik süreçleri paylaşabileceklerini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda AS hastalarının periferik kanında ve sağlıklı HLA-B27-pozitif kontrollerde, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon (IFN)- γ salgılayan T hücrelerinin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. AS hastalarında CD8+ T hücrelerinin daha fazla IL-10 salgılama eğiliminde olduğu görülmüştür (32).

2.3.3.3. Mikrobiyal Faktörler

Mikrobiyal enfeksiyon, konağın doğal bağışıklık sistemi ve AS gelişiminin tetikleyici bir faktörü olarak hareket eder. HLA-B27 transgenik farelerle yapılan çalışmada, mikrobiyal etkenin olmadığı bir ortamda farelerin SpA'nin özelliklerini geliştirmede yetersiz oldukları görüldü. Bu özellikler steril modellere kommensal bakteriler eklendiğinde ise değişti, bu durum HLA-B27 ile

mikrobiyom arasındaki olası etkileşimleri düşündürmüştür (33). Bağırsak mikrobiyotasında bulunan achospira, veillonella, porphyromonas, ve bacteroides grubu bakterilerin; AS hastalığı olanlarla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (34).

2.3.3.4. Diğer Faktörler

1973'ün başlarında, HLA-B27 ve AS'nin varlığının cinsiyete göre farklılık göstermesi nedeniyle endokrin faktörler ve AS arasında bir etiyolojik ilişki olduğu varsayılmıştır. AS'li 22 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada testis fonksiyonu tespit edilmiş ve testiküler Testosteron (T) rezervinde azalma, Lütinizan hormon (LH) seviyesinde artış, Estradiol/Testosteron oranı (E2:T) inversiyonu ve hafif artmış Estradiol (E2) seviyesi bulunmuştur (35).

Erkek baskınlığı, genç yaşta pik başlangıcı ve gebelikten sonra ilk belirtilerin artması gibi daha gözlemsel sonuçlar, seks hormonlarının AS'de rol oynadığını göstermektedir. Düşük düzeyde seks hormonları, özellikle dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), AS'li hastalarda kemik kaybına da katkıda bulunabilir (36).

Meta-analizler, D vitamini eksikliğinin AS gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (37). D vitamini, serum D vitamini düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki pozitif korelasyona dayanarak AS'de koruyucu bir rol oynayabilir. D vitamini düzeyi ile BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi), ESR ve CRP düzeyinin gösterdiği hastalık aktivitesi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (38).

2.3.4. Patogenez

AksSpA tanıli hastalarda patogenez çalışmalarından özellikle genetik ile ilgili olanlar daha çok ankilozan spondilit üzerine odaklanmıştır. İnsan lökosit antijenleri'nin (HLA) oluşması, organizmada MHC (majör histokompatibilite kompleksi) adı verilen bir gen bölgesinin kontrol edilir. (39). Bu bölge 3 grub altında ele alınmaktadır; MHC Sınıf-I, MHC Sınıf-II ve MHC Sınıf-III. Bu antijenlerden MHC-I tüm çekirdekli insan hücreleri ve trombositlerde bulunur ve sitotoksik T lenfositlerin (CTL'ler) yüzeyinde T hücresi reseptörlerine (TCR'ler) epitoplara sunar (40).

Heterodimer MHC sınıf I alt grubu, polimorfik bir ağır zincirden oluşur. Zincir üç alan içerir, yani alfa (α)-1, α -2 ve α -3. A-1 alanı, MHC olmayan beta-2-mikroglobulin (β 2m) molekülü ile kovalent olmayan bir şekilde bağlanır iken α -3 plazma zarını kaplar ve T hücrelerinin CD8

koreseptörü ile etkileşime girer. Kararlı bir MHC molekülünün uygun şekilde paketlenmesi ve ardından şaperonların (kalretikülin ve tapasin) rehberliğinde hücre organel endoplazmik retikulumunda (ER) katlanması gerekir (41).

HLA-B27 ve AS arasındaki bağlantı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak HLA-B27'nin tüm hücre içi sürecinin dikkate alınması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Artritojenik peptit hipotezi, yanlış katlanma hipotezi, moleküler epitop hipotezi ve hücre yüzeyi HLA-B27 homodimer hipotezi dahil olmak üzere mekanizma ile ilgili teoriler mevcuttur (42).

HLA sınıf I moleküllerinin antijenik peptit sunum rolü üzerine kurulan artritojenik peptit hipotezi, yapısal olarak özel peptit-MHC komplekslerinin, antijen peptitlerinin birincil yapısına dayanarak HLA-B27'ye özgü otoimmün süreçleri doğrudan başlatabileceğini varsaymaktadır. Bazı mikrobiyal peptitler, vücut dokularındaki peptidlere benzer ve belirli HLA-B27'ye özgü CD8+ T lenfositlerinin yanıtını aktive edebilir. T lenfositleri, bu HLA-B27-peptid kompleksleri ile reaksiyona girerek otoreaktiviteye ve otoimmün hastalığa yol açar (43).

Moleküler epitop hipotezi, kısmen HLA moleküllerine benzeyen veya bunlarla çapraz reaksiyona giren enfeksiyöz bakteriyel patojenlerin antijenik bileşenlerinin, CD8+ T lenfositlerini uyurabileceğini ve ardından HLA-B27 ile ilgili kendi peptidine veya doğrudan HLA-B27 tarafından üretilen peptidlere yanıt verebileceğini varsayar (44). Çapraz reaksiyonlar, immünoisitler, kondrositler ve fibroblastlar üzerindeki HLA moleküllerine bağlanan bir miktar antibakteriyel antikora yol açar, ayrıca üretilen sitokinlerin, tamamlayıcı proteinlerin, proteinazların ve benzerlerinin miktarı ile inflamatuvar reaksiyonları tetikler. Bu ardışık reaksiyonlar, artritin oluşumuna ve AS'nin eklem dışı ve hatta sistemik semptom ve bulgularına yol açar (45).

Olgun HLA-B27 kompleksi, üç önemli bileşene sahip dördü bir yapıdır. HLA-B27'nin işlev görmesi için ER'e iletilmesi ve katlanması şarttır. Serbest ağır zincirler olarak sentezlendikten sonra, HLA-B27 daha sonra kovalent olmayan bir şekilde bağlanır ve β_2m ve antijenik peptit ile katlanır, ardından bir trimoleküler kompleks olarak hücre yüzeyine taşınır. Bununla birlikte HLA-B27 yanlış katlanmaya ve dimerler ve hatta multimerler oluşturmaya yatkınlık gösterir. Uygun katlanma olmadan, bu kusurlu HLA-B27 proteinleri sürekli olarak ER'de toplanır. Yanlış katlanmış HLA-B27 proteinleri ER'de birikir ve interlökin (IL)-23/IL-17 yolunu aktive eder (46).

IL-23/IL-17 yolağının işlev bozukluğu, psöriyazis, İBH, RA ve SpA dahil olmak üzere insan immünolojik prosedürleriyle ilgili birçok hastalıkta tanımlanmıştır; ayrıca IL-17 ve IL-23, AksSpA ve PsA için majör sitokinler olarak işlev görür. Çalışmalar, IL-23 ve IL-17'nin daha yüksek serum seviyelerini göstermiştir ve AS hastalarında faset eklemlerinde IL-17+ hücrelerinin varlığı, doğal bağışıklık sisteminin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, IL-23/IL-17 yolunu bloke ederek AS'nin büyük ölçüde iyileştirilebileceği gösterilmiştir. AS patogenezinde MHC olmayan bir diğer önemli genetik faktör, CD4+ / CD8+ T lenfositlerinin aktivasyonunu ve farklılaşmasını modüle eden genlerdir (47).

PD-1'i kodlayan programlanmış hücre ölümü 1 (PDCD1) veya CTLA-4'ü kodlayan T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) gibi lenfositlerin aktivasyonu veya baskılanmasında rol oynayan moleküllerin polimorfizmlerinin , AS'ye duyarlılığa neden olduğu gösterilmiştir (48). Son yıllardaki çalışmalar HLA-B'ye ilaveten 'kesin' (genom çapında anlamlı, tekrarlanmış) ilişki saptanan bölgeler olarak ERAP1 ve IL23R genleriyle, 2p15 ve 21q22 lokuslarını göstermiştir (49).

ERAP1'in (endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1), HLA-B27 pozitif vakalarla sınırlı olan ankilozan spondilit (AS) ile güçlü genetik ilişkisinin derin patojenetik etkileri vardır. ERAP1, HLA sınıf 1 moleküllerine bağlanmak için peptitlerin optimal uzunluğa kesilmesinde rol oynar, böylece sadece HLA-B27'nin stabilitesini ve işlenmesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemine sunulan peptit çeşitliliğini de etkiler. Bunun AS'deki spesifik adaptif veya otoimmün yanıtlar üzerinde ikincil etkileri olabilir (50).

2.3.5. Klinik özellikler

Omurgayı tutan bununla birlikte periferik eklemleri ve eklem dışı dokuları da etkileyen AksSpA'da, enflamatuar omurga ağrısı en karakteristik klinik bulgudur. Sakroiliak eklem enflamasyonu da erken dönemde başlayıp ilerleyen dönemlerde ankiloze olana kadar devam edebilen bir diğer önemli tutulumdur. AS'nin klinik bulguları artiküler ve ekstraartiküler olarak iki başlık altında incelenebilir (51).

Ankilozan spondilitte sıklıkla saptanan sistemik bulgular ve semptomlar ; subfebril ateş, iştah kaybı, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve azalmış yaşam kalitesidir. Bu bulgular hastalığın şiddetine bağlı olarak artıp azalabilirler (51).

2.3.5.1. İskelet (Artiküler) tutulumu

AS'de sakroiliak eklemde ve omurgalarda gelişen hasar, füzyon (bambu kamışına kadar ilerleyebilir) sıklıkla bel ağrısı ve sabah tutukluğuna neden olabilir. AS'de aksiyal iskelet haricinde kalça ve omuz tutulumu da görülebilir. Bu durum hareket kısıtlanması ve ağrıya neden olur. Kalça tutulumunun ilerlemesi durumunda total kalça protezi gerekebilir. AS'de diz,eller ve ayaklarda ağrı ve şişlikle giden periferik semtomlar ortaya çıkabilir ve bu durum RA ile karışabilir (52).

AS'de kemik komplikasyonları yalnızca yeni kemik oluşumunu gösteren sindesmofitler şeklinde değil aynı zamanda erozyonlar, osteoporoz, vertebral fraktürler şeklinde de görülür. Osteoporoz hastalık seyrinde erken dönemlerde görülmesine rağmen, hastalık sıklıkla geç tanı aldığı için bu dönemde daha çok yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesi önemlidir (53).

Osteoporoz ve vertebra kırıklarının prevalansına ilişkin mevcut verilerin çoğu, 50 yaşından büyük ve hastalık süresi 10 yıldan fazla olan hastalardadır. Osteoporoz için genel olarak bildirilen yaygınlık oranları %19 ile %61 arasındadır. Bu değişen oranlar AS'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümündeki kısıtlılıklardan kaynaklanmaktadır. Spinal KMY'nun ölçümü ligamentöz kalsifikasyonlar,vertebral köşelerdeki skleroz ve sindesmofitler nedeniyle yanlış yüksek saptanabilir. İlginç bir şekilde kalça KMY ölçümü sindesmofitli hastalarda olmayanlara göre daha düşüktür. Bu, sindesmofitlerin hastalık süresi ve şiddeti için önemli bir belirteç olduğu gerçeğini gösterebilir. AS'li hastalarda tanı konduktan sonraki 10 yıl içinde osteoporoz açısından tarama yapılmalıdır (54–56).

Hiperkifoz gibi postural anormallikler bazı hasta gruplarında erken dönemde (ilk 10 yıl) ortaya çıkabilir. AS'li bir hastada görülen tipik kambur duruş; boyun fleksiyon deformitesi, torasik hiperkifoz, normal lomber lordoz kaybı ve kalça fleksiyon deformitelerinin beraber görülmesiyle olur (57).

2.3.5.2. İskelet Dışı (Ekstraartiküler) tutulum

Aksiyal spondiloartritlilerde hastalık seyrinde gelişen bazı hastalıklar artiküler tutulumla oldukça fazla ilişkili olduğu için bunlar komorbid hastalıktan ziyade ekstraartiküler belirtiler olarak ifade edilirler. Bunlar akut anterior üveit, psöriazis ve İBH olarak sayılabilir (58).

2.3.5.2.1. Üveit

Üveit genellikle akut olarak ortaya çıkmakta olup tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı ile karakterize SpA'da sık görülen ekstraartiküler belirtidir. SpA'lı hastalarda üveit sıklığı yaklaşık %25-35 arasında değişmektedir. Ancak üveitin ortaya çıkması daha uzun hastalık süresi ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili olduğundan kesin oranı tahmin etmek zordur (59).

2.3.5.2.2. İnflamatuvar barsak hastalığı

SpA tanılı hastalarda eşlik eden İBH sıklıkla asemptomatiktir. Histolojik düzeyde inflamasyonu olanların az bir kısmında (Chron/ÜK farketmeksizin) klinik olarak belirgin İBH gelişir ve nr-AksSpA'lı hastaların yaklaşık %6,4'ünde ve AS'li hastaların %4,1'inde saptanır (60,61).

2.3.5.2.3. Psöriazis

Psöriazis; nr-aks(SpA) ve AS'li hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur. Eşlik eden psöriazisi olan hastalarda, psöriazisi olmayan aksSpA hastalarına kıyasla daha sık periferik eklem tutulumu ve muhtemelen daha şiddetli aksSpA vardır (61,62).

2.3.5.2.4. Psikososyal durum

AksSpA, ağrı ve fonksiyonel yetersizliğe neden olmanın yanı sıra psikolojik sağlığı ve sosyoekonomik durumu da olumsuz etkileyebilir. AS'li bireylerde depresif duygudurum gelişme olasılığı sağlıklı bireylere göre daha fazladır (63,64).

2.3.5.2.5. Kardiyovasküler hastalık

AS, aortit ve nadiren aort kapağı hastalığı, koroner arter hastalığı (KAH), akut koroner sendrom (AKS), venöz tromboembolizm (VTE) ve kardiyak aritmiler dahil olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile ilişkilidir (65).

2.3.5.2.6. Pulmoner tutulum

Plöropulmoner tutulum, AS'nin nadir görülen bir ekstraartiküler belirtisidir. AS'de hastalığın erken evrelerinde başlayan ve zamanla artan geniş bir pulmoner-parankimal değişiklik yelpazesi vardır. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve erken evrelerde akciğer grafilerinde tespit edilememektedir (66).

2.3.5.2.7. Nörolojik tutulum

AS'de nörolojik semptomlar nadirdir; ankiloze omurganın kırılması veya atlantoaksiyel subluksasyon nedeniyle kord veya spinal sinir sıkışması dahil olmak üzere birkaç farklı mekanizma ile ortaya çıkabilir. Kırık tanısının gecikmesi olasıdır çünkü yaralanmaların çoğu yalnızca düşük enerjili travmalardan kaynaklanır ve bu hastalarda nörolojik defisitler sık görülür (67).

2.3.6. Fizik muayene bulguları

AS'in fizik muayenesinde SİE muayenesi, entezis noktalarının tespiti, spinal mobilité testleri, periferik eklem muayenesi ve postür değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.3.6.1. Bel ağrısı

AS'nin tanısında ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılmalıdır. AS tanısı için en iyi ipuçları hastanın semptomları, aile öyküsü ve fizik muayene bulgularıdır. Erken tanıya götürecek en önemli yakınma ise sakroiliak eklemdé hassasiyet yani inflamatuvar karakterde bir ağrının varlığıdır (68).

AS'de görülen bel ağrısı gluteal bölgede hissedilen, künt karakterli ve sinsi başlangıçlı bir ağrıdır. Başlangıçta tek taraflı ve aralıklı iken zamanla çift taraflı ve kalıcı hale gelebilir. Genel olarak gecenin ikinci yarısında veya sabah erken saatlerde kötüleşir, en az 30 dakika süren sabah tutukluğu genellikle eşlik eder, hastalarda istirahatle ağrının şiddeti artarken egzersizle rahatlama olur (69).

2.3.6.1.1. İnflamatuvar bel ağrısı tanısı

Aşağıdaki 5 kriterden 4'ü varsa o takdirde hastalarda ASAS kriterlerine göre bel ağrısının inflamatuvar olduğu kabul edilebilir.

Tablo 9. İnflamatuvar bel ağrısı ASAS kriterleri (7)

1	Başlangıç yaşı 40'ın altında
2	Sinsi başlangıçlı
3	Hareketle/egzersizle azalması
4	İstirahatle geçmemesi

5	Gece ağrısı olması
	*5 kriterden 4'ü olmalı

SİE muayenesinde sıklıkla uygulanan testler Fabere ve sakroiliak kompresyon testleridir. Fabere testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak eklemdede ağrı meydana gelmesi beklenir. Sakroiliak kompresyon testi ise genellikle supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine basınç uygulanarak yapılır (70).

2.3.6.2. İskelet Tutulumu ve Spinal Mobilitenin Azalması

AS'nin uzun dönem etkisi spinal mobilitede azalma ve ankilozdur. Servikal, torakal ve lomber omurganın değerlendirilmesi hastalığın progresyonu ve verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir (71).

2.3.6.2.1. Schober testi

Schober testi lomber fleksiyonu değerlendiren bir testtir. Bu testte hasta ayakta dik dururken lomber spinöz prosese ve bu noktanın 10 cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yapar ve test sonucunda minimum 5 cm'lik bir artış beklenir. Modifiye Schober testinde ise L5'in 10 cm üzeri ve 5cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır. Parmak ucu yer mesafesi de lomber fleksiyonu değerlendirir, ancak bu testin dezavantajı kalça hareketi ile kompanze edilebilmesidir (72–74).

2.3.6.2.2. Göğüs ekspansiyonu

AS'li hastalarda torakal omurga tutulumunu değerlendirmek amacıyla göğüs ekspansiyonu testi yapılabilir. Dördüncü interkostal aralık seviyesinden maksimum inspirasyonla maksimum ekspirasyon arasındaki göğüs çevresi farkını ölçen, torasik omurgayı ve kostovertebral eklemlerin hareketini değerlendiren anlamlı bir ölçüm yöntemidir. Yaş ve cinsiyete göre normal değerleri belirlenmiştir. En az 2 denemede ölçülen değerlerden iyi olanı kaydedilir. Genellikle 4 cm ve üzeri değerler normal sayılır (72–74).

2.3.6.2.3. Çene sternum mesafesi

boyun fleksiyonunun değerlendirilmesi amaçlanan bu testte ağız kapalıyken çene-sternum mesafesi maksimum (yukarı bakarken) ve minimum (baş yere bakarken) ölçülür. Sağlıklı kişilerde

çene kolayca sternuma değır, maksimum mesafe de normal kişilerde en az 15 cm civarındadır (72–74).

2.3.6.2.4. Oksiput-duvar mesafesi

Servikal tutulumu değırlendiren bir testtir. Hasta duvar kenarında ,başını duvara yaslamaya çalışır.Tragus-duvar mesafesi de yine bu amaçla kullanılabilir (72–74).

2.3.6.2.5. Servikal rotasyonun değırlendirilmesi

Hasta oturur veya yatar pozisyonda iken başını bir tarafa fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon yapmadan döndürmesi istenir ve kaç derece döndürdüğü gonyometri ile ölçölerek kaydedilir. Kifoı artışı olan hastalada baş kısmı yastıkla desteklenmelidir. Ölçüm esnasında omuzların sabit olmasına ve başın lateral fleksiyona gelmemesine dikkat edilemelidir (72–74).

2.3.6.2.6. Lateral spinal fleksiyon

Hasta topukları ve kalçası duvara temas edecek şekilde dizler düı, omuzlar geride, her iki ayak birbirine paralel ve topuklar arası mesafe 30 cm olacak şekilde ayakta durdurulur. Hastanın kolları aşağı sarkıtılır ve hastanın her iki orta parmağı ile yer arasındaki mesafe ölçölür. Daha sonra hastanın dizlerini bükmeden ve gövdesini çevirmeden lumbal lateral fleksiyon yapması istenir ve aynı mesafe tekrar ölçölür. Her iki ölçüm sonuçları arasındaki fark alınır ve kaydedilir (72–74).

2.3.6.2.7. El-parmak ucu-zemin mesafesi

Hasta ayakta ve dizler düı durumdayken hastaya yapabildiğı kadar öne eğilmesi söylenir. Orta parmak ucuyla zemin arasındaki mesafe ölçölür ve cm olarak kaydedilir. Ancak bu test kalça patolojileri ile lumbal vertebra kısıtlılığını tam ayırt etmede yeterli değildir (72–74).

2.3.6.2.8. İntermalleolar mesafe

Kalça eklem tutulumunu gösteren bu değırlendirmede kalça ve dizler tam ekstansiyonda ayak parmak uçları yukarı bakacak şekilde yatan hastaya bacaklarını her 2 yöne doğru maksimum düzeyde açması söylenir. Bu pozisyonda her iki iç malleoller arası mesafe ölçölür ve cm olarak kaydedilir (72–74).

2.3.6.2.9. Entezit bölgelerinin değırlendirilmesi

Entezit sıklıkla alt ekstremitelerde aşıl tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde; daha az sıklıkla omuz, kostokondral, manubriosternal bileşke, sternoklavikular

eklemler, superior iliak krestte gelişir (75). Ağrılı entezit noktalarının belirlenmesi ve hassasiyetin değerlendirilmesine için pek çok entezit indeksi mevcuttur. Mander entezit indeksi ile Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit skoru (MASES) bunlar arasında sayılabilir (76).

2.3.6.2.10. Postür analizi

Ankilozan spondilitli hastalarda muayene esnasında postür analizi mutlaka yapılmalıdır. Hastalığın ileri safhalarında lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar,dizler ağırlık merkezini korumak amacıyla fleksiyona getirilir.Zamanla hastaların boyu kısalabilir.

2.3.7. Laboratuvar bulguları

AS'li hastaların çoğunda yüksek C reaktif protein seviyeleri (CRP) ve eritrosit sedimentasyon seviyeleri (ESH) olabilir ancak bu enflamatuvar belirteçlerin seviyeleri, AS'de hastalık aktivitesinin izlenmesinde, RA gibi hastalıklardan daha az faydalıdır ve aksiyel belirtilerden çok periferik eklemlerdeki hastalık aktivitesi ile ilgili olabilir. Özellikle aktif hastalığı olan hastalarda normositik normokromik anemi mevcut olabilir. SpA için temel olarak iki laboratuvar bulgusu önemli olup bunlar;HLA-B27 ve CRP'dir. ESH ile ilgili ilişki daha az tanımlanmıştır (77).

2.3.8. Radyolojik görüntüleme

Radyolojik görüntüleme, AksSpA tanılı hastaların yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Günümüzde AS tanı ve takibinde 4 temel görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar direkt radyografi, BT, MR görüntüleme, ve ultrasonografidir (USG). Karakteristik radyografik ve/veya MR görüntüleme bulguları tanıda anahtardır. Radyografi, omurga ve sakroiliak eklemlerdeki yapısal hasarın değerlendirilmesinde oldukça duyarsız olsa da altın standart yöntem iken, MR klinik çalışmalarda ve uygulamada hastalık aktivitesinin izlenmesinde belirleyici önemli bir rol kazanmıştır. USG, periferik artrit ve entezitin görüntülenmesine izin verir, ancak aksiyal bulguların değerlendirilmesinde rolü yoktur. BT, omurga ve sakroiliak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi için hassas bir yöntemdir, ancak iyonizan radyasyon kullanımı ve yumuşak dokuları değerlendirme yeteneğinin yetersiz olması nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. AksSpA, direk radyografide sakroiliit varlığında teşhis edilen AS ve bunun karşılığı olan nr-AksSpA omurganın kronik inflamatuvar bozuklukları için birleştirici bir terimdir (78).

2.3.8.1. Direkt radyografi

SİE erozyonu ve ankilozu AS'nin ayırt edici özellikleridir. Değişiklikler klasik olarak SİE'nin alt üçte bir kısmında meydana gelir. Başlangıçta eklem bulanık ve belirsiz görünebilir, bunu kemik erozyonları, skleroz ve eklemden belirgin genişleme izler. Uzun süreli hastalıkta tam kemik füzyonu meydana gelebilir (52) (**Resim 1**).

Tablo 10. mNY kriterlerindeki sakroiliak eklem değişikliklerinin evrelemesi (12)

Evre 0 → Normal
Evre 1 → Şüpheli değişiklikler
Evre 2 → Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
Evre 3 → Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında: -Genişleme -Daralma -Parsiyel ankiloz görülmesi
Evre 4 → Şiddetli anormallik: Total ankiloz



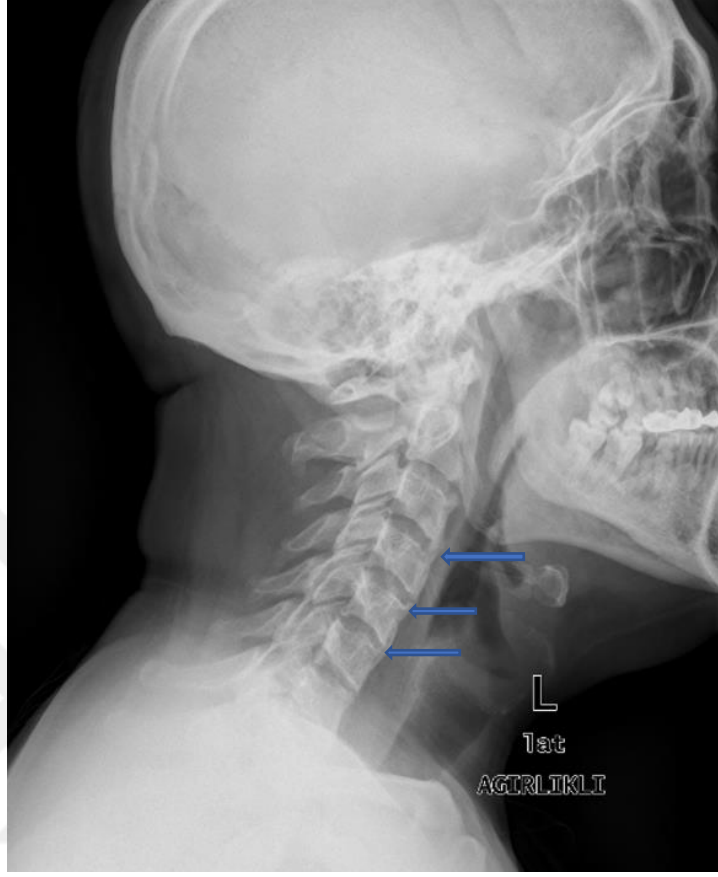
Resim 1. Ankilozan spondilitli bir hastada bilateral sakroiliiti gösteren pelvis grafisi

2.3.8.1.1. Spinal radyografik hasarın değerlendirilmesi

Spinal radyografik değişiklikler, vertebra gövdesi erozyonlarını, vertebra gövdelerinin kareleşmesini ve bitişik omurlar arasında köprüleşmeleri veya sindesmofitlerin oluşumunu içerir. Spinal ligamanların ossifikasyonu meydana gelebilir ve spinal osteopeni yaygındır. Uzun süreli şiddetli hastalıklarda vertebranın tam füzyonu oluşabilir (bambu kamışı omurga) (79).

AS'nin omurgadaki erken radyografik belirtileri, çoğunlukla, vertebral disklerin köşelerindeki entezite bağlıdır. Fokal skleroz (parlak köşe) ve erozyon (Romanus lezyonu), annulus fibrozusun vertebral uç plakasının ön köşesine bağlandığı yerde gelişir ve erken AS'nin göstergesidir (80).

AS'deki omurga hasarının ayırt edici özelliği, karakteristik kemik çıkıntılarının yani sindesmofitlerin gelişmesidir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). Sindesmofitler, omurganın köşesinden başlayarak omurganın ön ve yan taraflarında radyografik olarak görülebilir (81,82). Sindesmofitlerin progresif olarak büyümesi intervertebral diskler arasında köprüleşmeler oluşturarak ankiloza neden olabilir. Şiddetli ve uzun süren hastalıkta, vertebral kolonun tam füzyonu meydana gelebilir ve bu görünüme ,bambu kamışı vertebra denilmektedir.



Resim 2. Servikal omurgada çıkan köprüleşme ve ankiloza neden olan sindesmofitler

2.3.8.1.2. Omurga hasarını değerlendirme ölçekleri

AS'li hastaların omurgasındaki değişiklikleri ölçmek için farklı puanlama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu puanlama yöntemleri kateral görünümlere dayanmaktadır. Stoke AS Omurga Skoru (SASSS), Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI) ve modifiye Stoke AS Omurga Skoru (mSASSS). Üç yöntemin karşılaştırmalı bir çalışması, tüm ölçümlerin güvenilir olduğu, ancak mSASSS'nin değişime karşı daha duyarlı olduğu sonucuna varmıştır (83).

2.3.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT'nin yumuşak doku değişikliğini saptama yeteneği zayıftır ve genellikle yapısal hasar oluşana kadar normaldir. Yüksek çözünürlüklü BT taramalarında, sakroiliak eklemlerindeki erozyon gibi yapısal değişiklikleri direkt radyografiden daha net bir şekilde gösterilebilir. Bu nedenle BT, erozyonu saptamak için radyografiden daha duyarlıdır ancak sakroiliit tanısını koymak için rutinde önerilmez. Omurgada BT, spondilodiskit veya omurga kırığı gibi geç hastalık

komplkasyonlarının tanısında, hastaların ağrı veya omurga deformitesi nedeniyle MRG'yi tolere edemeyeceği durumlarda kullanılması önerilir (84,85).

2.3.8.3. Ultrasonografi

Kas-iskelet ultrason taraması özellikle entezit tanısında yardımcıdır. Kontrastlı doppler USG'nin sakroiliit için yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsa da AS'de USG'nin rolü minimaldir (86).

2.3.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Direk radyografiler hastalığın erken döneminde normal olabilir ve ileri görüntüleme, özellikle MR, AksSpA'nın erken tanısında önemli bir rol oynar (**Resim 3**). SİE'nin MR görüntülemesinin, sakroiliiti tespit etmede düz radyografi veya BT'den daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, inflamatuvar bel ağrısının tipik özellikleri ile başvuran ancak normal direk radyografileri olan hastalarda, özellikle HLA-B27'de pozitif ise düşünülebilir. Aktif AS'li hastalarda tedaviyi izlemek için MR görüntüleme de kullanılabilir (87).



Resim 3. Bilateral sakroiliiti gösteren koronal Sakroiliyak MR (T1w) kesiti

T1-ağırlıklı (T1w) görüntüleme dizileri, nispeten kısa görüntüleme süreleri, iyi anatomik detaylar ve intravenöz kontrast enjeksiyonundan sonra inflamasyonlu sinovyum dahil olmak üzere yüksek perfüzyon ve geçirgenliğe sahip dokuları görselleştirme yeteneği için tercih edilir. T2 ağırlıklı yağ baskılanmış (T2wFS) ve STIR (short tau inversion recovery) görüntüleri, yüksek

sinyal yoğunluğuna sahip olan suyu gösterir. Bunlar, örneğin kemik iliği ödemi gibi yağlı dokulu bölgelerde bulunan ödemli doku/sıvının tespiti için çok uygundur (88).

2.3.9. Ayırıcı Tanı

AksSpA şüphesi olan bir hastanın tanısında ilk adım, hastalığın belirti ve semptomlarını, potansiyel olarak benzer klinik ve görüntüleme özellikleri ile ortaya çıkan diğer bozukluklardan ayırt etmektir. Tanı koymak için tek başına yeterli özgüllüğe sahip bir özellik, fizik muayene bulgusu, laboratuvar testi veya görüntüleme çalışması yoktur. Dolayısıyla AksSpA tanısı konurken diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH), osteitis kondensans ilii, fibromyalji, ailevi akdeniz ateşi gibi inflamatuvar aksiyel ağırlı klinik durumlar dışlanmalıdır.

2.3.10. Mortalite ve Prognoz

AS'de prognoz ve mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Hastalığın başlangıç döneminde olan bazı faktörlerin varlığı hastalığın kötü prognoza sahip olacağını gösterir. Bu belirtilen faktörlere sahip hastaların takibinin daha sık aralıklarla yapılması ve daha agresif tedavi edilmesi önerilmektedir (89);

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

Yukarıda belirtilen durumların yanında sigara içimi, radyografik değişikliklerin şiddetinin artması, bir hastalık aktivite indeksi ile değerlendirildiğinde aktif hastalık tespiti, fonksiyonel bozulma, daha düşük eğitim düzeyi, SpA ile ilgili diğer hastalıkların varlığı (örn; psoriasis, İBH), erkek cinsiyet, üveit hikayesi de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca HLA-B27'nin pozitifliği, ileri yaş, entezit varlığı ve CRP yüksekliği de kötü prognozun diğer göstergeleridir (90).

Tedavi için hastaneye başvuran AS'li hastalar arasındaki mortalite, genel popülasyondan yaklaşık 1,5 kat daha fazladır. Hastalığın ilerlemesinin, hastalığın ilk 10 yılında en güçlü olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. AS'de renal amiloidoz, kalıcı diyalize ve erken ölüme yol açar. AS'li

hastaların en az üçte birinin ağır hastalık seyrine sahip olduğu ve yaşam süresinin kısaldığı sonucuna varılabilir (91).

Sistematik bir literatür incelemesinde, AS hastaları arasında artan miyokard enfarktüsü riskini destekleyen kanıtlar bulunmuştur. Bu veriler, AS'de görülen aşırı kardiyovasküler mortalitenin kısmen fonksiyonel veya yapısal arteriyel anormalliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (92).

AS'de akciğer tutulumu genellikle asemptomatiktir, daha çok akciğer parankim tutulumuyla ilişkilidir. AS'de en sık akciğer tutulumları apikal pulmoner fibrozis, atipik mikobakteri enfeksiyonu ve aspergillozudur (93). Genel olarak, akciğer hastalığı AS hastaları arasındaki ölümlerin yaklaşık %5-10'undan sorumludur (94).

Yayınlanmış vaka serilerinde AS hastaları arasındaki ölümlerin sadece çok küçük bir kısmından renal tutulum sorumlu olarak bulunmuştur. Tüm ölümler arasında sadece %3'e kadarı renal hastalıklara bağlı olarak saptanmıştır. Bu durumda muhtemelen sekonder amiloidoz önemli bir rol oynamaktadır (94).

2.3.11. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme ve İzlem

AS'li bir hastanın değerlendirilmesinde ve izleminde hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, antropometrik/metrolojik incelemeler, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme, yaşam kalitesinin belirlenmesini içeren kapsamlı bir değerlendirme ve izlem şarttır (5).

AS'li hastaların tedavilere yanıtlarının değerlendirilmesinde ASAS grubunun önerdiği ASAS20, ASAS40 ve ASAS5/6 kriterleri günümüzde klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo 11**. ASAS yanıt kriterleri **Tablo 11**).

Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az %20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde %20'den fazla kötüleşme olmaması), tedaviye yanıt; 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçeklerde) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir. ASAS 40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS 70 (%70 düzelme) ise tedaviye belirgin yanıtı tanımlamada kullanılmaktadır (72,74).

Ankilozan spondilitte kas iskelet sistem tutulumu farklı şekillerde olabilir. Sakroiliak eklemler, aksiyal iskelet ve periferik eklemler yanında entezopati noktalarında da tutulum sıkça

görülmektedir. Kalça ve omuz eklemleri bazı çalışmalarda aksiyal iskeletin parçası olarak düşünülüp periferik eklemlere dahil edilmemiştir. ASAS kriter setinde 44 periferik eklem şişlik açısından değerlendirilmektedir. Bu eklemler omuz dirsek, elbileği, diz, ayakbileği, akromiyoklavikular eklem, sternoklavikular eklem, metakarpofalangeal, metatarsofalangeal ve interfalangeal eklemler olarak özetlenebilir (74,95).

Tablo 11. ASAS yanıt kriterleri (96)

ASAS 20 Kriterleri
Aşağıdaki 4 ölçümden en az 3'ünde, en az %20 veya 1 birim düzelme olması, diğer alanlarda ise %20 veya 1 birim kötüleşmenin olmaması
✓ Hastanın hastalık şiddetini global değerlendirmesi
✓ Sabah tutukluğu ile değerlendirilen inflamasyon
✓ Fonksiyonel durum
✓ Ağrı şiddeti
ASAS 40 Kriterleri
Aşağıdaki 4 ölçümden en az 3 alanda en az %40 veya 2 birim düzelme olması, diğer alanlarda kötüleşmenin olmaması
✓ Hastanın hastalık şiddetini global değerlendirmesi
✓ Sabah tutukluğu ile değerlendirilen inflamasyon
✓ Fonksiyonel durum
✓ Ağrı şiddeti
ASAS 5/6 Kriterleri
Aşağıdaki 6 ölçümden en az 5'inde %20 düzelme olması
Hastanın hastalık şiddetini global değerlendirmesi
✓ Sabah tutukluğu ile değerlendirilen inflamasyon
✓ Fonksiyonel durum
✓ Ağrı şiddeti
✓ Spinal Mobilitate
✓ CRP

2.3.11.1. Hastanın Global Değerlendirilmesi

Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G), hastanın son günlerdeki kendi durumunun belirli bir süre boyunca iyiliği üzerindeki etkisini yansıtan, VAS ile değerlendirmenin yapıldığı pratik bir ölçümdür. Vizüel Analog Skala (VAS), ''hiç ağrı yok'' ve ''olabildiğince kötü ağrı'' gibi uç noktaları tanımlayan düz bir çizgiden oluşur. Hastadan ağrı seviyesini iki uç nokta arasındaki çizgide işaretlemesi istenir. ''Hiç acı yok'' ile işaret arasındaki mesafe hastanın ağrısının şiddetini tanımlar. Bu ölçüm hastanın semptomları, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi gibi genel yönleriyle kendini değerlendirdiği, basit olmasına karşın hastalık aktivitesini oldukça iyi yansıtan bir değerlendirme özelliği taşımaktadır (73,74,97).

2.3.11.2. Ağrının değerlendirilmesi

AS'de ağrı, inflamatuvar ve nöropatik bileşenlerden oluşan nöroimmün bir süreçtir ve hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi için önemli bir köşe taşı olarak kabul edilir. AS'deki diğer bir yaygın semptom ve hasta değerlendirmesinin temel unsuru olan yorgunluk, ağrı ile karmaşık ilişkiler gösterir, ancak muhtemelen sadece ağrı ile açıklanamaz (98).

Hastanın ağrı değerlendirme skalası yine VAS ile olmaktadır. Burada hasta yaşadığı önceki bir haftalık dönemde aksiyal eklem ağrısı ve omurgada gece ağrısının şiddetini VAS ile değerlendirecek şekilde 2 soruyu cevaplandırır (73,74).

2.3.11.3. Yorgunluk

VAS ile bir değerlendirme yapılabilir ve buna göre bazı araştırmacılar 7 cm üzerini, belirgin yorgunluk için cut off noktası olarak tanımlamaktadır. Anti-TNF tedavisi gibi tedaviler rehabilitasyonu kolaylaştırabilir. Düzenli fiziksel aktivite yorgunluğun hafifletilmesine yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır (73,74,99,100).

2.3.11.4. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

AS'de laboratuvar bulguları, akut faz reaktanları RA'nın aksine klinik aktiviteyi ve radyolojik ilerlemeyi tam anlamıyla yansıtamaz. Kendi kendine uygulanan bir anket olan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) bu amaç için geliştirilmiştir. Tamamlanması hızlı ve basittir ve düzeyde tekrarlanabilirliğe, geçerliliğe ve değişime karşı duyarlılığa sahiptir. BASDAİ halihazırda en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksidir. Garrett ve ark. (101) tarafından geliştirilen bu skalada yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumlarına

bağlı ağrı, entezit bölgelerindeki lokalize hassasiyet ile sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilir (Şekil 2).

Bu amaçla hastaya 6 soru sorulur, VAS kullanarak 0-10 arası puan vermesi istenir. 5-6. sorudaki cevaplar toplanıp ikiye bölünür, çıkan sonuç ile diğer puanlar toplanıp sonuç 5'e bölünür. Elde edilen skor 0-3 arasında ise hafif, 3.1-5 arasında ise orta; 5.1-7 arasında şiddetli ve 7.1- 10 arasında ise hastalık çok şiddetli olarak belirlenir. Genel pratik uygulamada 4 ve üzeri skora sahip hastalar aktif, altındakiler ise inaktif olarak değerlendirilmektedir (101).

Adı-Soyadı: _____ Tarih: _____

BASDAI

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizi ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

4. Dokunmaya veya basya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0 Yarım saat 1 saat 1.5 saat 2
YOK 2 veya daha fazla saat

TOPLAM : I _ I _ I _ I _ I

Şekil 2. BASDAİ değerlendirme ölçeği

2.3.11.5. Spinal mobilitenin değerdendirilmesi

AS'li hastaların spinal mobilitesini değerdendirmede modifiye Schoeber, oksiput-duvar mesafesi, tragus-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, parmak ucu-yer mesafesi, intermalleolar mesafe gibi farklı yöntemler kullanılabilir. ASAS çalışma grubu spinal mobilitenin klinik değerdendirilmesinde 5'ini seçerek BASMI'yi geliştirilmiştir (102).

Her biri ayrı ayrı tanımlanmış cut-off noktalarına göre 0-10 arasında puanlanır. Aralıklar servikal rotasyon ($\leq 8.5^\circ$ den $> 85.0^\circ$), tragustan duvara (< 10 cm'den ≥ 38 cm), lomber fleksiyon (≤ 0.7 cm'den < 7.0 cm), lomber yan fleksiyon ($< 1,2$ cm'den > 20.0 cm) ve intermalleolar mesafe (< 30 cm'den ≥ 120 cm) şeklindedir. BASMI skorunun yüksekliğı hareket kısıtlılığının fazla olduğunu işaret eder (73) (**Tablo 12**).

Tablo 12. BASMI'de kullanılan ölçümler (102)

• Servikal rotasyon
• Tragus-duvar mesafesi
• Lateral fleksiyon
• Modifiye Schober
• İntermalleolar mesafe

2.3.11.6. Fonksiyonel durumun değerdendirmesi

2.3.11.6.1. BASFİ

Ankilozan spondilitli hastaların fonksiyonel değerdendirmesi için Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFİ) ve Dougados Fonksiyonel İndeksleri (DFİ) kullanılabilir. BASFİ'de hastanın fonksiyonel anatomisine bağıli aktiviteler ve günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 10 soru mevcuttur. Hastanın her bir aktiviteyi VAS ile zorluk derecesine göre 0-10 arası puanlandırması istenir. Konulan işaretler cm cinsinden ölçölüp toplanarak sonuç 10'a bölünür. Yüksek skorlar fiziksel fonksiyonda daha fazla kısıtlılık olarak yorumlanır (**Şekil 3**) (103).

2.3.11.6.2. DFİ

Dougados fonksiyonel indeksinde günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 20 soru yer alır. Hastalar 0-2 arasında bu soruları yanıtlarlar. 0-40 arasında elde skorların yüksek olması fiziksel fonksiyonları fazla kısıtlı olduğu anlamına gelir (103).

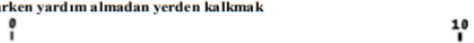
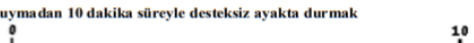
Adı-Soyadı:

Tarih:

BASFI
(Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks)

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
Kolay  Mümkün Değil
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
Kolay  Mümkün Değil
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
Kolay  Mümkün Değil
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
Kolay  Mümkün Değil
5. Sırt üstü yatarak yardım almadan yerden kalkmak
Kolay  Mümkün Değil
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
Kolay  Mümkün Değil
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
Kolay  Mümkün Değil
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
Kolay  Mümkün Değil
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
Kolay  Mümkün Değil
10. Tüm gün boyunca, evde veya istediğiniz aktiviteleri yapmak
Kolay  Mümkün Değil

TOPLAM: I _ I _ I, I _ I

Şekil 3. BASFİ değerlendirme ölçeği

2.3.11.7. Radyolojik Değerlendirme

Radyografik skorlar, yavaş meydana gelen ve kısa vadede değişime çok az duyarlılık gösteren kronik yapısal değişikliklere odaklanır. Bir dizi çalışma, AS'de görüntüleme çalışmaları için puanlama sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu puanlama sistemleri klinik araştırmalarda ve terapötik çalışmalarda kullanılmaktadır. AS tanılı hastalarda radyografiler ve MR görüntüleme bulguları için skorelama sistemleri geliştirilmiştir.

Bugüne kadar dört radyografi skorelama sistemi yayınlanmıştır:

1. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI)

Üç bölgenin her birini, lateral radyografide servikal omurgayı, kombine lateral ve anteroposterior radyografilerde lomber omurgayı ve sakroiliak eklemleri değerlendirmek için 0-4 puan ölçeğini kullanır. 0 puan normal bulguları ve 4 puan üç veya daha fazla omurun tam füzyonunu gösterir. Skor 0 ila 12 arasında olabilir. Kalçalar, 0 ila 16 arasında değişebilen bir toplam BASRI puanı üretmek için 0-4 puan ölçeğinde de puanlanabilir (104).

2. Stoke ankilozan spondilit omurga skoru (SASSS)

Lateral bir radyografide alt T12 uç plağından, üst S1 uç plağına ön ve arka vertebra gövdesi açılarına odaklanır. Her açı 0 (normal), 1 (parlak köşe işareti, kareleşme veya skleroz), 2 (sindesmofit) veya 3 (köprüleşme) olarak puanlanır, böylece toplam puan 0 ile 72 arasında değişebilir (105).

3. Modifiye Stoke ankilozan spondilit omurga skoru (mSASSS)

Lateral radyografilerde vertebra gövdesi köşelerini değerlendirmek için aynı yöntemi kullanır, ancak hem lomber omurgada (alt T12 ila üst S1) hem de servikal omurgada (alt C2 ila üst S1) sadece ön köşeleri dikkate alır. üst T1). Yine, puan 0 ile 72 arasında değişebilir (şekil). Bu yöntemin yazarları, NSAID'ler ile 48 haftalık bir tedavi süresi boyunca 57 hastanın 36'sında skor değişiklikleri buldu (106). Yapılan bir karşılaştırma çalışmasında mSASSS en iyi güvenilirliği ve değişime karşı duyarlılığı göstermiştir (107). Sonuç olarak, mSASSS ASAS ve “Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials” (OMERACT) tarafından onaylandığı üzere, klinik çalışmalarda kullanım için omurgadaki yapısal hasarı değerlendirmek için tercih edilen puanlama yöntemidir (108).

4. Radyografik AS Spinal Skoru (RASSS)

Alt torasik omurları da içeren (T10'un alt sınırından T12'nin üst sınırına kadar) bir skora yöntemi. Dört torasik vertebral köşe değerlendirmeye eklenir ve mSASSS ile benzer olup biraz değiştirilmiş puanlama kurallarıyla birlikte puanlanır. Bu skora sisteminde farklı olarak erozyonlar puanlanmaz ve servikal omurgada kareleşme skorlanmaz (109).

Tablo 13. Hastanın değerlendirilmesinde ASAS tarafından önerilen yöntemler (74)

Bölüm	Önerilen Yöntem
Fiziksel işlev	- BASFİ - DFİ
Ağrı	-VAS (1-gün içinde, 2-gece)
Hastanın global değerlendirmesi	-BAS-G
Spinal mobilité	- Oksiput-duvar uzaklığı - Göğüs ekspansiyonu - Modifiye Schober testi - Lateral lomber fleksiyon ya da BASMI
Tutukluluk/inflamasyon	-BASDAI içindeki sabah tutukluğu ile ilgili sorular ya da sabah tutukluğu süresi
Yorgunluk	-BASDAI içindeki yorgunluk ile ilgili soru

2.3.12. Tedavi

AS tedavisinde amaçlar:

- 1) Spinal esnekliği geliştirmek ve sürdürmek
- 2) Normal postürü korumak,
- 3) Semptomları hafifletmek,
- 4) Fonksiyonel kısıtlanmaları azaltmak,
- 5) Komplikasyonların gelişimini önlemektir.

2.3.12.1. Non-farmakolojik Tedaviler

Fizik tedavi ve eğitim; ankilozan spondilitin ilaç dışı tedavilerinin en önemli bileşeni hastaların eğitimi ve düzenli egzersizdir. Evde egzersizin etkili olduğu bilinmesine rağmen, uygun gözetim altında yapılan grup halindeki fizik tedavi, bireysel egzersizden daha etkilidir . Egzersiz Günlük egzersiz, ankilozan spondilit tedavisinde yardımcı olabilir ve germe ve güçlendirme aktivitelerini içermelidir (110). Dagfinrud ve ark. (2008) (111), AS tedavisinde herhangi bir egzersiz biçiminin hiç egzersiz yapmamaktan daha iyi olduğu sonucunu desteklemek için yeterli

kanıt göstermişlerdir. Hasta eğitiminin yapılan bir kontrollü çalışmada AS'de fonksiyon için kısa vadeli fayda sağladığı gösterilmiştir (112).

2.3.12.2. Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavinin temel dayanakları, nonsteroid antiinflatuar ilaçları (NSAİİ) ve TNF- α inhibitörleridir (TNFi) (42). Ek tedaviler arasında TNFi olmayan biyolojikler (sekukinumab), metotreksat ve sülfasalazin bulunur. Ayrıca, oral küçük molekülü JAK inhibitörleri tofacitinib ve filgotinib, klinik deneylerde umut verici görünmektedir ve yakında AS tedavisi için onaylanabileceği düşünülmektedir (113,114).

2.3.12.2.1. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ);

NSAİİ'ler, AS için birinci basamak ilaçlardır. Yakın tarihli bir çalışma, AS'nin prostaglandin E reseptör 4 (PTGER4) geni ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. “*Spondyloarthritis Inception Cohort*” (GESPIC) çalışmasında, yüksek doz NSAİİ alımıyla daha az spinal radyografik progresyon gözlenmiştir (115). Bununla birlikte tedaviye yanıt özelliği ve terapötik etki hastalar arasında farklılık gösterdiğinden en iyi NSAİİ ajanını seçmek zordur. Hangi uygulama yönteminin en etkili olduğu tartışmalı olmakla birlikte, artık ilaçların sürekli olarak verilmesi gerektiği genel kabul görmektedir. Bu görüş, sürekli ilaç tedavisi gören grubun, hastaların sadece ağrı hissettiklerinde ilaçları aldıkları gruba göre hastalığın ilerlemesi (yani daha az yeni kemik oluşumu) açısından daha iyi klinik sonuçlar sunduğu bulgusu ile desteklenmektedir (116).

NSAİİ'lerin, özellikle kardiyovasküler sistemle ayrıca gastrointestinal ve renal komplikasyonlarla ilgili çeşitli komplikasyonları olduğunu not etmek önemlidir. Bununla birlikte, ekstraartiküler semptomları olan seçilmiş hastalar (örn.; İBH) seçici COX-2 inhibitörleri ile komplikasyon riski olmaksızın tedavi edilebilmektedir (110).

Anti-TNF tedavisine başlamadan önce; en az 4 hafta boyunca en az 2 NSAİİ'nin yeterli bir terapötik yanıt için denemesi gerektiği ASAS tarafından önerilmiştir (117). BASDAİ NSAİİ tedavisinden sonra 4'ten yüksek ise TNFi gibi diğer ajanların düşünülmesi önerilmektedir (118).

2.3.12.2.2. Analjezikler;

Asetaminofen ve opioid benzeri ajanlar genellikle NSAİİ'lerin ve TNFi'lerin uygulanmasından sonra bile ağrıdan şikayet eden hastalarda veya diğer terapötik seçenekler

mevcut olmadığında kullanılır (118). Entezit için lokal glukokortikoid enjeksiyonu düşünülebilirse de, aksiyal(SpA)'da steroidlerin sistematik olarak uygulanması genellikle önerilmez (118).

2.3.12.3. Hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlar (DMARD);

DMARD'ların (örn., sülfasalazin ve metotreksat) uygulanması aksiyal hastalıklar için önerilmese de, periferik artrit tedavisi için sülfasalazin (SSZ) kullanılabilir (118). SSZ AS'li hastalarda en çok kullanılan DMARD'dır. Yapılan bir metaanalizde AS'li hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında, SSZ'nin ağrı şiddetini, sabah tutukluğunun süresini, sabah tutukluğunun şiddetini, genel iyilik halini ve akut faz yanıtını (CRP ve ESH) önemli ölçüde iyileştirdiğini bulmuştur (117). Ayrıca randomize kontrollü bir çalışmada SSZ kullanımının akut anterior üveit ataklarının şiddetini ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir (119).

Metotreksat (MTX) kullanımıyla ilgili bir çalışmada, düşük doz MTX kulanamının, gece ağrısı, genel iyilik hali, ESR ve CRP seviyeleri ve Schober testi, oksiput-duvar mesafesi gibi diğer bazı parametreler üzerinde olumlu bir etki göstermiştir. Ayrıca zaman içinde NSAİİ kullanımına olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, omurga ve sakroiliak eklemlerin radyografileri, çalışma süresi boyunca herhangi bir hastalıkla ilgili progresyon belirtisi göstermemiştir (120).

2.3.12.4. TNF- α inhibitörleri

1995'te Braun ve ark. sakroiliak artrosentez yoluyla ankilozan spondilit hastalarından TNF- α 'yı izole etmiştir. Böylece, TNF- α 'nın bu hastalıkta biyolojik ajanların gelişimini dramatik olarak kolaylaştıran önemli bir inflamatuvar aracı olduğu anlaşılmıştır (121). Birçok çalışma, TNFi'lerin sadece ileri düzey AS tedavisinde değil, aynı zamanda erken AksSpA evresinde de etkili olduğunu gösterdiğinden, TNF- α inhibitörlerinin uygun hastalarda erken dönemde kullanımı önerilmiştir.

TNF-a inhibitörlerinin bazı uygulama ilkeleri (122);

- ✓ AS'de kas-iskelet sistemi semptomlarına karşı çeşitli TNFi'lerin potensinde bir fark olmamasına rağmen, monoklonal antikörlerin (infliximab ve adalimumab) gastrointestinal semptomlar için reseptör blokerlerinden (etanercept) daha etkili olduğu bulunmuştur.
- ✓ Bir ajan etkili değilse, diğer ajanlarla değiştirilebilir.

- ✓ Biyolojik ajanlara verilen yanıtlar, uygulamadan en az 12 hafta sonra değerlendirilmelidir.
- ✓ Semptomların süresi kısa ve C-reaktif protein yüksek ise, TNF- α inhibitörleri ile tedavinin daha olumlu sonuçları olması beklenir.
- ✓ Bazı çalışmalar TNFi ilişkili tüberküloz insidans oranının arttığını gösterdiğinden TNFi öncesi latent tüberküloz araştırılmalıdır.

Anti-TNF antikorlardan olan adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab ve infliksimab AS endikasyonunda; infliksimab haricindekiler ise nr-AksSpA endikasyonunda kullanılmaktadır (123).

Golimumab (GOL), TNF- α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur. Her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, 50 mg, subkutan (iv formu da mevcuttur) enjekte edilir (124). Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar, bu ilacın aktif AS'li hastalarda hastalık aktivitesini baskılamada etkili ve güvenli olduğunu bildirmiştir. Bu ilacın hastalık aktivitesini baskılamasının yanı sıra fonksiyon, yaşam kalitesi ve omurga hareketliliği üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (125).

Etanersept (ETA), IgG' nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteinidir . Makrofaj ve T hücrelerde öncül protein olarak üretilir. Bu yapı TNF- α çevirici enzim tarafından parçalanarak çözülür ve TNF- α meydana çıkar. Bu molekül daha sonra aktif formuna dönüşür. Haftada 2 kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg subkutan uygulanmaktadır (126). ETA'nın sadece AS'nin aksiyal semptomlarında değil, artrit ve entezit gibi periferik semptomlarda da etkili olduğu gösterilmiştir. AS'li periferik eklem tutulumu olan hastalarda tüm eklem değerlendirmelerinde SSZ'den daha etkili bulunmuştur (127).

Adalimumab (ADA), rekombinant insan IgG1 olup her iki yüzeyel hücre reseptörlerini baskılayan (P55 ve P75) monoklonal anti-TNF antikorudur. Adalimumab akut faz belirteçlerinden CRP sedim ve serum sitokin düzeylerini hızla düşürür. 50 mg subkutan dört haftada bir uygulanmaktadır (128). ADA'nın uzun vadeli etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır. 5 yıldan uzun süredir hastaların yaklaşık yarısı gözlem dönemi boyunca herhangi bir zamanda sürekli remisyon halinde yaşamıştır (125).

İnfliksımab (INF); INF, monoklonal anti-TNF-alfa antikorudur ve AS tedavisi için bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) test edilen ilk biyolojik ilaçtır. Bu ilk çalışma ve diğer birçok sonraki plasebo kontrollü RKÇ'ler; INF'nin AS'in entezal tutulum dahil, aksiyal ve periferik periferik tutulumlarının, semptomlarının tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. INF hızlı bir etki başlangıcına ve yanıtı sahiptir. Bu yanıt genellikle tedavinin ikinci haftasında belirginleşir (127). AS'de 5 mg/kg dozda 0. 2. 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır (129,130).

Sertolizumab (CZP); CDP870 diye bilinen insan monoklonal antikorunun Fab kısmının polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmasıyla elde edilen anti-TNF- α ajanıdır. TNF- α reseptörlerindeki sinyal yollarını; P55 ve P75 inibe eder. (131,132).

SpA'nın patogenezinin aydınlatılmasında TNF- α yolağı ile birlikte IL-17/IL-23 yolağının da anlaşılmasıyla, AksSpA, PsA ve psöriyazis için yeni bir tedavi yolunu oluşturan sekukinumab gibi IL-17A'yı hedef alan ilaçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda (MEASURE çalışması gibi) AS'de sekukinumabın etkinliği gösterilmiştir. (133).

AksSpA tanılı hasta popülasyonunda semptomları kontrol etmek ve fonksiyonel kısıtlılığın önüne geçmek için optimal tedavi dozunun ve süresinin tanımlanması çok önemlidir. Uygulanan tedaviler neticesinde hastalık remisyonuna ulaşmak nihai amaçtır. Bu kapsamda birçok çalışma yapılmıştır ve devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Haroon ve ark., AS'li hastalarda prospektif bir kohort çalışmasında TNFi tedavisinin radyografik progresyon ile ilişkisini bildirmiştir. Buna göre TNFi ile tedavi edilen hastalar arasında, hem daha kısa TNFi tedavisi süresi hem de tedavi başlangıcında 10 yıldan fazla bir gecikme olması, daha yüksek mSASSS progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (134).

TNFi veya NSAİİ'lerin AS'de sindesmofit oluşumunu inhibe edip edemeyeceği veya yavaşlatıp yavaşlatmayacağı belirsizliğini korumaktadır. TNF- α 'nın Wnt yoluyla bağlantısına dayanan bir hipoteze göre (TNF-fren hipotezi), TNF'nin DKK-1 üretimini uyarabildiği için, TNF'yi farmakolojik olarak bloke etmenin, aslında yeni kemik oluşumunu uyarabileceği belirtilmiştir (135). Sekiz yıl boyunca infliximab ile tedavi edilen 22 hastayla ilgili bir çalışmada TNFi ile tedavi edilen veya edilmeyen hastalarda yeni kemik oluşumunda artış olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, 8 yıl sonra INF ile tedavi edilen grupta daha da az kemik oluşumu olduğundan, bu veriler TNF-fren hipotezi için önemli bir role karşı çıkmaktadır (136).

TNFi tedavi kontrendikasyonları ise gebelik, emzirme, aktif enfeksiyon, ciddi enfeksiyon riski olan hastalar, tüberküloz öyküsü, eklemde son bir yılda geçirilmiş septik artrit, kronik bacak ülseri, pulmoner enfeksiyon, kalıcı üriner kateter varlığı, multipl skleroz (MS) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) öyküsü, malign hastalıklar olarak sayılabilir (124).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Karar No: 2021/13-33 Dosya no: 6159-GOA). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların demografik bilgilerinin, laboratuvar ve direkt grafi verilerinin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde sırasıyla Romatoloji, Radyoloji arşivi ve hastane veri kayıt programı 'Probel' sisteminden yazılı olarak gerekli izinler alınmıştır.

3.1. Çalışmaya dahil etme kriterleri

Çalışmamıza 01.01.2010 ve 01.12.2021 tarihleri arasında romatoloji kliniğine başvuran, mNY kriterlerine göre AS tanısı alan ve ulaşılabilir klinik verisi olan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmamızda 18 yaşından küçük olan, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu olmayan, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) kayıtlarındaki direkt grafilerinde unilateral/bilateral grade 4 sakroiliit saptanmayan, mNY kriterlerine göre AS tanısı konulmayan, detaylı anamnez, fizik muayene, tedavi geçmişi ile ilgili bilgileri bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Anabilim Dalı'ndan 2009 yılından itibaren başvuran, Modifiye New York kriterlerini karşılayan 18 yaş üstü AS'li hastalar alınmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, aksiyel semptomların başlangıç tarihi, tanıdan bu yana geçen süre, HLA-B27 durumu, sigara içme öyküsü (paket yılı), engellilik durumu ve üveit, psöriazis, İBH dahil olmak üzere komorbidite öyküleri kaydedilmiştir. İlaç kullanımı ve ailede spondiloartrit öyküsü de sorgulanmıştır.

Çalışmamızda öncelikle hastane probel sisteminde ICD-10 kodu M45-M45.9 AS olarak girilen 3700 hastanın verilerine ulaşıldı. Bu hastaların servikal, dorsal ve lomber grafilerine

ulaşılabildiğimiz, ön tanıdan ziyade klinik ve radyografik olarak mNY kriterlerine göre AS tanısı alan, 18 yaşından büyük, 2010 sonrası grafileri olan hastaları incelendi. Toplamda 837 adet hastanın mNY kriterlerine göre AS tanısı aldığı saptandı.

837 hastanın pelvis (Ferguson ve AP) grafileri ayrıntılı incelendi ve unilateral/bilateral Grade 4 sakroiliiti olmayan 635 hasta çıkarıldı. Sonuç olarak düzenli takip grafileri olan, karşılaştırılabileceğimiz servikal, dorsal lomber ve pelvis direkt grafileri tam olan, unilateral/bilateral grade 4 AS tanılı 202 hastaya değerlendirildi. Bu hastaların direk grafilerini lateral anteriorlarına ek olarak lateral posterior ve faset eklemleri de değerlendirilerek 19 tam spinal tutulumlu 19 tane de hiçbir spinal tutulumu olmayan hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri detaylı olarak değerlendirildi.

3.4. Klinik ölçüm ve değerlendirmeler

Ayrıca fizik muayene bulguları, BASDAI, BASFI, BASMI anket sonuçları, medikal öyküleri, alışkanlıkları (sigara, alkol, egzersiz vb.) kaydedilmiştir. Hastalar yaptıkları işe bağlı olarak mavi yakalı (fiziki güce dayalı meslekler), beyaz yakalı (daha az fiziksel aktivite ve daha fazla örgün eğitim düzeyine sahip meslekler) ve çalışmayan hastalar olarak kategorize edildi. Başlangıçtan takibe kadar NSAİİ kullanımı ve TNFi kullanım durumları kaydedilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında hastaların yaşı, inflamatuvar bağırsak hastalığının varlığı (Ülseratif Kolit veya Crohn Hastalığı), BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP ve kullanmakta oldukları tedaviler kaydedilmiştir. Tüm hastalar, mNY kriterlerine göre AS özelliklerinin varlığının ve öyküsünün değerlendirilmesini içeren standart bir tam çalışmaya göre incelendi.

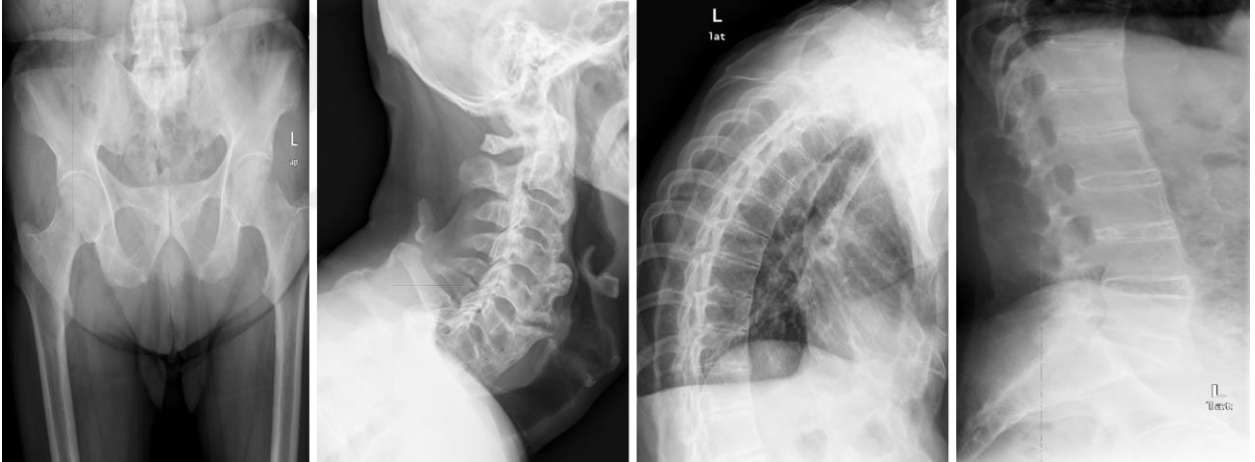
3.5. Radyolojik görüntüleme bulguları

3.5.1. Spinal tutulumun radyolojik değerlendirmesi

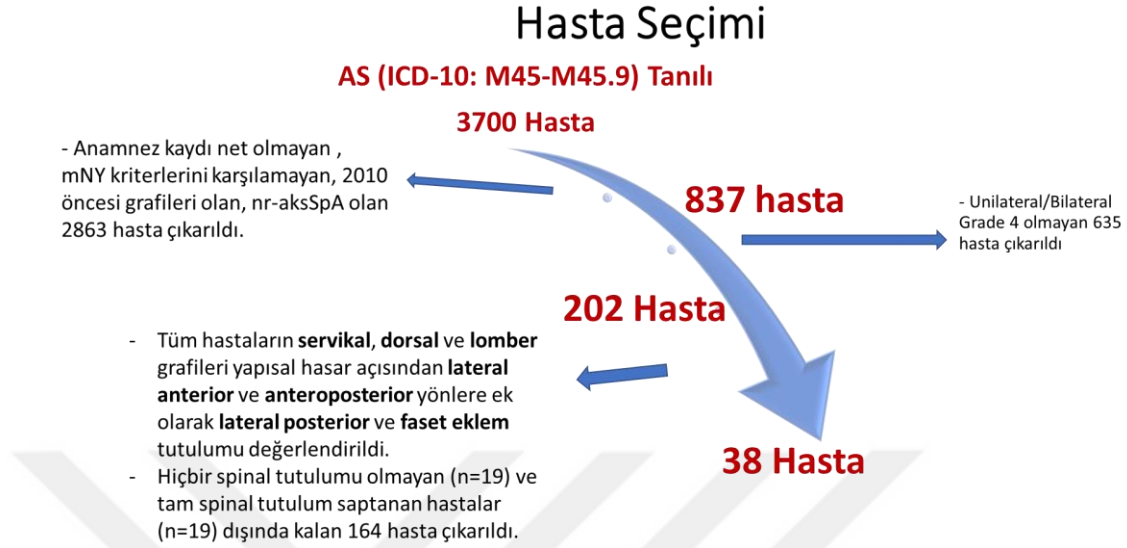
Hastalardaki spinal tutulum takip vizitlerinde çekilen servikal, dorsal, torakal ve lomber anteroposteior (AP) ve lateral grafilerinde yeni kemik oluşumları olarak değerlendirildi. Total füzyon anterior kenarlardaki diskovertebral aralıkların tüm omurgada kapanması olarak değerlendirildi. Herhangi bir spinal tutulum olmaması ise anterior, posterior ve lateral çekimlerde herhangi bir yeni kemik oluşumunun gözlenmemesi olarak değerlendirildi (**Resim 4** ve **Resim 5**). Tüm radyograflar, bilinen kronolojik sıraya sahip olacak şekilde ve klinik verilere kör olan aynı deneyimli romatolog (İS) tarafından eşzamanlı olarak değerlendirildi.



Resim 4. Grade 4 sakroiliiti olan ve omurga tutulumu olmayan AS tanılı hastanın direkt grafileri



Resim 5. Grade 4 sakroiliiti olan ve tam omurga tutulumu olan (bamboo kamışı) AS tanılı hastanın direkt grafileri



Şekil 4. Hastaların seçimi ve değerlendirme aşamaları

3.5.2. Kalça tutulumunun radyolojik değerlendirmesi (BASRI)

Temel BASRI için okuyucular (İS, SG) arasında gözlemciler arası güvenilirlik, 0,972'lik bir sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC; iki yönlü karma etkiler modeli, tek ölçümler, mutlak anlaşma; yeniden değerlendirmeden önce) ile çok iyi düzeyde saptandı (%95, GA: 0,946– 0,985).

3.6. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk francia testi ile çok varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltilmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±SS. (standart sapma) ve Medyan (Minimum/Maximum veya IQR25/75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Grupların değişkenlere göre hesaplanan cut-off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişki için sensitivite (duyarlılık) ve specifite (özgüllük) oranları ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile

incelenerek ifade edilmiştir. Daha sonra Cohen ağırlıklı kappa istatistiği ve sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak görüntüleme teknikleri için okuyucu içi anlaşmalar elde edilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerine başvuran, mNY kriterlerine göre sakroiliak eklemlerinde bilateral grade 4 AS tanısı almış olan 38 hasta dahil edildi. Tüm hastaların servikal, dorsal ve lomber grafileri yapısal hasar açısından lateral ve anteroposterior yönler ek olarak posterior ile faset eklem tutulumu olması durumuna göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastalardan 19 (%50)'unda hiçbir spinal tutulum saptanmaz iken, 19 (%50) hastada ise tam spinal tutulumu (bambu kamışı omurga) saptandı.

4.1. Demografik bulgular

Spinal tutulum olmayan 19 hastanın %63'ü erkek, yaş ortalaması 37.5 ± 9.5 yıl iken tam spinal tutulumun %95 erkek, yaş ortalaması ise 60.3 ± 9.7 yıl olarak saptanmıştır. Yaş ortalamaları incelendiğinde spinal füzyon olmayan hasta grubunda ≤ 45 yaş kişi sayısı 17 (%89.5) iken; >45 hastalar 2 (%10.5) kişiydi. Tam spinal füzyonlu hastalarda ise ≤ 45 yaş kişi sayısı 0 (%0) iken >45 hastalar 19 (%100) olarak saptanmıştır (**Tablo 14**).

Spinal tutulum olmayan hasta grubunun 12 (%63)'si erkeklerden oluşur iken bu durum tam spinal tutulum olan grupta 18 (%95) olarak saptanmıştır. Tam spinal tutulum sıklığı erkek cinsiyette hiçbir spinal tutulumu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0.042$). Gruplar arasında Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m^2) spinal tutulum olmayan grupta 25.4 ± 2.7 kg/m^2 , tam spinal tutulumun olduğu grupta ise 24.7 ± 2.8 kg/m^2 olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.391$) (**Tablo 14**).

Spinal tutulumu olmayan grupta hastalardan 7 (%37)'sinde sigara kullanımı öyküsü saptanır iken tam spinal tutulumu olan hastalardan 4 (%21)'nde sigara kullanımı olduğu saptanmıştır ($p=0.475$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hastaların demografik bulguları

		Spinal Tutulum (-) (n=19)	Tam Spinal Tutulum (+) (n=19)	p
		n (%)	n (%)	
Yaş				<0.001
	≤45	17 (89.5)	0 (0)	AUC (SH.): 0.945 (0.040) 10.5 (2.8-39.2)^{oo}
	>45	2 (10.5)	19 (100)	
Cinsiyet (Erkek)		12 (63.1)	18 (94.7)	0.042
				10.5 (1.14-96.56)^{oo}
CRP Yüksekliği		11 (57.9)	12 (63.2)	0.999
HLA-B27		10 (64.3)	9 (60.0)	0.831
Psöriazis		1 (5.2)	1 (5.3)	-
Aile Öyküsü		4 (21)	0 (0)	-
Alkol		1 (5.2)	2 (10.5)	-
Sigara		7 (36.8)	4 (21.1)	0.475
Daktilit		1 (5.2)	0 (0)	-
Entezit		0 (0)	1 (5.3)	-
Üveit		3 (15.7)	4 (21.1)	0.234
İBH		3 (15.7)	0 (0)	-
KBY		1 (5.2)	1 (5.3)	-
HT		1 (5.2)	7 (36.8)	0.044
DM		1 (5.2)	5 (26.3)	0.182
KAH		0 (0)	2 (10.5)	-
HL		3 (15.7)	3 (15.8)	0.999
Aort Yetmezliği		1 (5.2)	0 (0)	-
Proteinüri		2 (10.5)	6 (31.6)	0.230
Amiloidoz		1 (5.2)	0 (0)	-

Mann-Whitney U Test (Monte Carlo), ROC (Receiver Operating Curve) Analysis (Honley&Mc Nell - Youden index J); **EAA**: Eğri Altında Kalan Alan Area under the ROC curve; **SH.**: Standard Hata, **OO**: Odds Oranı; **RC**: ROC Curve analizi, **İBH**: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, **KBY**: Kronik Böbrek Yetmezliği, **HT**: Hipertansiyon, **DM**: Diyabetes Mellitus, **KAH**: Koroner Arter Hastalığı, **HL**: Hiperlipidemi **CRP**: C-Reaktif Protein, **n**: sayı, **%**: Yüzde,

4.2. Hastaların komorbiditeleri ve ekstraartiküler bulguları

Spinal tutulum olmayan hasta grubunda 3 (%15.7) hastada üveit, 1 (%5.2) hastada HT, 1 (%5.2) hastada DM, 3 (%15.7) hastada HL saptanır iken, tam spinal tutulumu olan hasta grubunda ise 4 (%21) hastada üveit, 7 (%37) hastada HT, 5 (%26.3) hastada DM, 3 (%16) hastada HL saptanmıştır. Hastaların komorbid hastalıklarının ve ekstraartiküler bulgularının dağılım özelliklerinde benzerlik saptanmıştır (sırasıyla; p=0.234, p=0.044, p=0.182, p=0.999) (**Tablo 14**).

Spinal tutulumu olmayan hastaların 10 (%64.3)'unda HLA B-27 (+) saptanır iken tam spinal tutulumu olan hastaların ise 9 (%60)'unda HLA B-27 (+) saptanmıştır (p=0.831) (**Tablo 14**).

4.3. Hastaların eğitim, meslek ve anti-TNF kullanım durumları

Hasta gruplarındaki eğitim seviyelerine bakıldığında ise spinal tutulum olmayan hasta grubunda ortalama 11 yıl (5-15) iken tam spinal tutulumu olan grupta ise ortalama 8 yıl (0-15) olarak saptanmıştır (p=0,062) (**Tablo 15**).

Spinal tutulum olmayan grupta anti-TNF ilaca başlama yaşı 29.5 yıl (14-54) iken tam spinal tutulum olan grupta 47 yıl (34-64) olarak saptanmıştır ve tam spinal tutulumu olan hastalarda daha geç anti-TNF başlangıç yaşı olması dikkati çekmiştir (p<0.001). Ayrıca spinal tutulum olmayan grupta ortalama 9 yıl ve tam spinal tutulum saptanan grupta ise 4 yıl süre ile anti-TNF kullanımı olduğu saptanmıştır (p=0.099) (**Tablo 15**).

Hastaların mesleki dağılımları beyaz yakalı ve mavi yakalı olarak sınıflandırılmıştır. Spinal tutulumu olmayan hasta grubunda mavi yakalılar %79'unu oluştururken tam spinal tutulumu olan grupta ise %58'ini oluşturmaktaydı. Gruplar arasında mesleki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,295) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Hastaların eğitim durumu, mesleği ve anti-TNF kullanım özellikleri

	Spinal Tutulum (-) (n=19)	Tam Spinal Tutulum (+) (n=19)	p
	Medyan (Min.- Maks.)	Medyan (Min.- Maks.)	
TNF Başlama Yaşı (yıl)	29.5 (14-54)	47 (34-64)	<0.001
TNF Süresi (yıl)	9 (1-17)	4 (3-10)	0.099
Eğitim Süresi (yıl)	11 (5-15)	8 (0-15)	0.062
	n (%)	n (%)	
Meslek			0.295
Beyaz Yakalı	4 (21.1)	8 (42.1)	
Mavi Yakalı	15 (78.9)	11 (57.9)	

Mann-Whitney U Test(Monte Carlo), Pearson Chi-Square Test(Exact), **TNF**: Tümör Nekroz Faktörü, **n**: sayı, **%**: yüzde

4.4. Laboratuvar bulguları ve klinik aktivite skorları

Spinal tutulum olmayan grupta ortalama ESH değeri 22.5 mm/sa olarak saptanır iken tam spinal tutulum olan grupta ise ortalama ESH değeri 25.8 mm/sa olarak saptanmıştır ($p=0.636$). Spinal tutulum olmayan grupta ortalama CRP değeri 7.6 (1-161) mg/L iken tam tutulumun olduğu grupta ise 6.1 (0.8-48.7) mg/L olarak saptanmıştır ($p=0.662$) (

Tablo 16).

Gruplar arasında Hemoglobin (Hb) (g/dL), Lökosit (WBC) ($10^3/ uL$), Nötrofil (Nöt) ($10^3/uL$), Lenfosit (Len) ($10^3/ uL$), trombosit (Plt) ($10^3/ uL$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Spinal tutulum olmayan grupta kan üre değeri 13.5 ± 3.8 mg/dL, tam spinal tutulum olan grupta ise 15.5 ± 4.7 mg/dL olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.172$) (

Tablo 16).

Spinal tutulum olmayan grupta kreatinin 0.6 ± 0.1 mg/dL olup tam spinal tutulumun olduğu grupta ise 0.8 ± 0.2 mg/dL olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.014$) (



Tablo 16).

Hastaların hastalık aktivitesini ölçen BASDAİ skorlarının ortanca değeri spinal tutulum olmayan grupta 2.5 puan tam spinal tutulumun olduğu grupta 2.6 puan bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.522$). Benzer şekilde BASFI skorlarının ortanca değeri ise spinal tutulum olmayan grupta 2 puan iken tam spinal tutulum olan grupta 3.8 puan olup istatistiksel olarak benzer saptanmıştır ($p=0.136$) (

Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların laboratuvar bulguları ve klinik aktivite skorları

	Spinal Tutulum (-) (n=19)	Tam Spinal Tutulum (+) (n=19)	p
	Ort. (SS.)	Ort. (SS.)	
Yaş	37.47 (9.5)	60.31 (9.7)	<0.001
VKi (kg/m ²)	25.4 (2.7)	24.7 (2.8)	0.391
Üre	13.5 (3.8)	15.5 (4.7)	0.172
Kreatinin	0.6 (0.1)	0.8 (0.2)	0.014
ESH	22.5 (15.2)	25.8 (26)	0.636
Hb	12.9 (2.3)	13.7 (1.5)	0.282
WBC	9.4 (8.5)	7.7 (1.8)	0.583
Nötrofil	6.3 (8.5)	4.9 (1.5)	0.573
Lenfosit	2.2 (1.1)	1.9 (0.9)	0.579
Trombosit	267.5 (88.8)	270.8 (78.1)	0.920
Kalsiyum	9.5 (0.3)	9.5 (0.4)	0.658
D vitamini	18.1 (6.8)	21.4 (7.2)	0.157
	Medyan (Min.- Maks.)	Medyan (Min.- Maks.)	

CRP	7.6 (1-161)	6.1 (0.8-48.7)	0.662
BASDAİ	2.5 (0-5.8)	2.6 (0-5.7)	0.522
BASFi	2 (0-7.6)	3.8 (0.5-6.1)	0.136

Mann Whitney u test (Monte Carlo), Pearson Chi-Square Test(Exact), Fisher Exact Test (Exact), **VKi**: Vücut kitle indeksi, **kg**: kilogram, **m**: metre, **ESH**: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **Hb**: Hemoglobin, **WBC**: Beyaz küre sayısı, **CRP**: C-Reaktif Protein, **BASDAİ**: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, **BASFi**: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, **Ort.:** Ortalama, **SS.:** Standard Sapma, **n**: sayı, **%**: Yüzde, **Min.:** Minimum, **Maks.:** Maksimum

4.5. Hastaların tedavi kullanım özellikleri

NSAİİ kullanım sıklığı spinal tutulumu olmayan hastaların 17 (%89.4)'sinde saptanır iken tam spinal tutulumu olan gruptaki hastaların 19 (%100)'unda da mevcuttu. Bununla birlikte gruplar arasında NSAİİ kullanım sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.492) (**Tablo 17**).

Hastalar anti-TNF tedavisi kullanımı açısından değerlendirildiğinde spinal tutulumu olmayan grupta 15 (%79) hastada anti-TNF kullanımı mevcut iken tam spinal tutulumu olan 10 (%52.6) hastada anti-TNF kullanımı saptanmıştır (p=0.170). Anti TNF ilaçların switch oranlarına bakıldığında ise spinal tutulumu olmayan grupta 8 (%53.3) ve tam spinal tutulumu olan 5 (%45.5) hastada switch yapıldığı saptanmıştır (p=0.999) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Hastaların tedavi kullanım özellikleri

	Spinal Tutulum (-) (n=19)	Tam Spinal Tutulum (+) (n=19)	p
	n (%)	n (%)	
NSAİİ	17 (89.4)	19 (100)	0.492
anti-TNF	15 (78.9)	10 (52.6)	0.170
Slz	11 (57.9)	9 (47.4)	0.745
Mtx	7 (36.8)	4 (21.1)	0.48
Switch	8 (53.3)	5 (45.5)	0.999
Biyolojik Adı			0.592
Etanersept	4 (21)	4 (21.2)	
Adalimumab	5 (26.3)	4 (21.1)	

İnfliksımab	5 (26.3)	2 (10.5)
Golimumab	1 (5.2)	1 (5.3)

Mann-Whitney U Test (Monte Carlo), Linear-by-linear association, **n**: sayı, **%**: yüzde, **NSAİİ**: Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaç, **TNF**: Tümör Nekroz Faktörü, **Slz**: Salazopirin, **Mtx**: Metotreksat

4.6. Hastaların kalça tutulumunun değerlendirilmesi

AS tanılı hastaların kalça tutulum özellikleri 'de özetlenmiştir. Tam spinal füzyon saptanan ve hiçbir spinal tutulum saptanmayan hastalar arasında sağ ve sol kalça BASRİ skorları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.182 ve p=0.691). Hastaların sağ kalçalarının 12 (%31.5) hastada, sol kalçalarının ise 13 (%34.2) hastada Grade 0 olduğu saptanır iken 5 (%13.1) hastanın sağ ve 6 (%15.7) hastanın ise sol kalçasının grade 4 BASRİ skoruna sahip olduğu saptandı. Tam spinal füzyon olan 2 hastada ve hiçbir spinal tutulumu saptanmayan 2 hastada kalça protezi (Grade 4) olduğu saptandı (**Tablo 18**).

Tablo 18. Hastaların kalça tutulumunun BASRİ ile değerlendirilmesi

	Spinal Tutulum (-) (n=19)	Tam Spinal Tutulum (+) (n=19)	Toplam (n=38)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
BASRİ SAĞ				0.182
Grade 0	9 (47.3)	3 (15.7)	12 (31.5)	
Grade 1	6 (31.5)	7 (36.8)	13 (34.2)	
Grade 2	0 (0)	3 (15.7)	3 (7.8)	
Grade 3	2 (10.5)	3 (15.7)	5 (13.1)	
Grade 4	2 (10.5)	3 (15.7)	5 (13.1)	
BASRİ SOL				0.691
Grade 0	8 (42.1)	5 (26.3)	13 (34.2)	
Grade 1	6 (31.5)	5 (26.3)	11 (28.9)	
Grade 2	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (10.5)	
Grade 3	1 (5.2)	3 (15.7)	4 (10.5)	
Grade 4	2 (10.5)	4 (21)	6 (15.7)	

Mann-Whitney U Test (Monte Carlo), Linear-by-linear association, **n**: sayı, **%**: yüzde, **BASRİ**: Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Involvement Score

4.7. ROC Analizi

Hastaların tam spinal tutulum olması ve hiç olmaması durumunun yaşa göre değerlendirildiği ROC eğrisi analizinde yaş için kestirim değeri ≥ 45 yaş olarak saptandı. ≥ 45 yaş hastalarda < 45 yaş hastalara göre tam spinal tutulum riskinin 10.5 kat arttığı saptandı [OR: 10.5, %95 G.A. (2.8-39.2); $p < 0.001$].

Hastaların tam spinal tutulum olması ve hiç olmaması durumunun cinsiyete değerlendirildiği ROC eğrisi analizinde erkeklerde tam spinal tutulum riskinin kadınlara göre 10.5 kat arttığı saptandı [OR: 10.5, %95 G.A. (1.14-96.56); $p < 0.042$].

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mNY kriterlerine göre AS tanısı alan ve pelvis grafilerinde total ankiloz (bilateral grade 4 skleroz) saptanan hastalardan tam spinal tutulum olan ve hiçbir spinal tutulumu olmayan grupların özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda unilateral/bilateral Grade 4 sakroiliiti olan AS tanılı 202 hastanın %9,5'inde tam spinal füzyon izlendiği, %9,5'inde hiçbir spinal tutulum olmadığı ve %81'inde ise değişen derecelerde spinal hasar olduğu saptandı. Ayrıca > 45 yaş ve erkek cinsiyete sahip olmak dışında spinal füzyon gelişimini öngördüren başka bir faktör saptanmamıştır.

SpA terimi, prototipleri olan ankilozan spondilit AS ve psA formları ile kısmen heterojen bir romatizmal hastalık grubunu kapsar. Enflamatuvar bel ağrısı gibi karakteristik klinik özellikler, entezit veya artrit gibi periferik semptomlar, anterior üveit, psoriasis ve İBH gibi ekstraartiküler bulgular ile ortaya çıkabilirler. AksSpA tanısı konan hastaların çoğu görüntülemelerde sakroiliit ve spondilit gibi bulgular veya CRP veya ESH gibi laboratuvar incelemelerinde objektif inflamasyon belirtileri gösterilebilir (137).

AS genellikle yaşamın 2 ya da 3. dekadında ortaya çıkmakta olup özellikle çalışma çağındaki gençleri etkileyen bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık %80'inde 30 yaş ve daha öncesinde semptomlar başlar iken, hastaların %5'inden azında semptom başlangıcı 45 yaşın üzerinde saptanmaktadır (26). Çalışmamızda da bu bilgilere paralel şekilde hastaların semptom başlangıç yaşının 45 yaşından önce olduğu dikkati çekmiştir.

Radyolojik görüntülemelerin gelişimi, MR kullanımının ve HLA-B27'nin klinik kullanıma girmesinden önce AS erkek cinsiyetin baskın olduğu bir romatizmal hastalık olarak kabul edilmekteydi. Bu konuda 1940'larda yapılan ilk araştırmalar, cinsiyetler arasındaki prevalansın, erkeklerin kadınlara oranının yaklaşık 9-10:1 olduğunu tahmin etmekteydi. Bununla birlikte, bu rakamlar seçim yanlılığından açıkça etkilenmiş ve muhtemelen oran erkekler lehine olduğundan fazla bulunmuştur. 1970'lerden bu yana, HLA-B27'nin keşfini ve tanı setlerinin geliştirilmesini takiben yapılan tahminler, erkek-kadın oranının 2-3:1 oranında olduğunu göstermektedir (138,139). Genel olarak, kadınlar hem sakroiliyak eklemlerde hem de omurgada daha az yapısal hasara sahip olma eğilimindedir (78). Kadınlarda erkeklere göre sakroiliit veya spinal radyografik progresyonun prevalansının daha düşük olması AS'nin ağırlıklı olarak erkeklerin bir hastalığı olması ile ilişkili düşünülmektedir.

Daha geniş bir aksSpA kavramının hastalığın daha erken bir evresini içerecek şekilde benimsenmesi ile birlikte artık nr-AksSpA'nın erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygın olabileceği anlaşılmıştır. Bazı araştırmacılar, kadınlarda nr-AksSpA sıklığının erkeklerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Buradan yola çıkarak kadınlarda radyografik sakroiliitin gelişmesi yıllar alabilmesi veya hiç gelişmemesi nedeni ile kadınlarda aksSpA tanısının sıklıkla geciktiği veya hiç tanı alamadığı vurgulanmaktadır (130,140). AS'deki erkek baskınlığının daha fazla mekanik strese bağlı olup olmadığı gösterilmeye çalışılmaktadır. Daha fazla mekanik stresin artan inflamatuvar aktiviteye yol açıp açmadığı da çalışılmaya devam etmektedir. Lee ve ark. (141) AS şiddetinde cinsiyetin rolüne yönelik yaptıkları PSOAS çalışmasına göre; uzun süredir AS olan hastalar arasında, erkeklerde daha şiddetli radyografik değişiklikler vardır. Tedavi farklılıklarından saptanan bulgulara dayanarak kadınların daha fazla periferik artrite sahip olabileceği öngörülmüştür (kadınlarda daha yüksek oranda eklem içi steroid, sülfasalazin ve prednizon kullanımı sıklığı).

Daha önce uzun süredir AS'si olan hastalarda, erkek hastaların omurgada kadın hastalara göre daha kötü radyografik sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu aynı zamanda GESPIC'te de geçerliydi, çünkü erkek cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği, semptom süresi ve BASDAI'den bağımsız şekilde, AS'li hastaların omurgalarında sindesmofitlerin varlığı ile ilişkili saptanmıştı (75). Çalışmamızda spinal tutulum olmayan hasta grubunun 12 (%63)'sinin erkek olduğu (E:K=12:7) saptanır iken , bu durum tam spinal tutulumu olan grupta 18 (%95) (E:K=18:1) olarak saptandı.

Özellikle tam spinal füzyonu olan hastalarda erkek cinsiyet baskınlığının belirgin olduğu saptandı ($p=0.042$). Ayrıca tam spinal tutulum riskinin kadınlara göre 10.5 kat arttığı saptandı [OR: 10.5, %95 G.A. (1.14-96.56); $p<0.042$]. Bu durumun bilateral total ankiloiz ve tam omurga tutulumu gelişiminde halen erkek cinsiyet baskınlığının HLA-B27 ilişkisinden daha farklı patofizyolojik süreçler ile geliştiği düşünülmüştür.

SpA için temelde iki laboratuvar belirteci vardır ve bunlar HLA-B27 ve CRP'dir. ESH ile ilgili ilişki daha azdır. Erken spondiloartrit tanısı için HLA-B27 önemli bir faktör olmakla birlikte hastalık aktivitesi için CRP daha iyi bir gösterge olarak kabul edilebilir (77). AS tanılı hastaların çoğunda yüksek CRP ve ESH seviyeleri saptanmaktadır. Akut faz yanıtı AS'de hastalık aktivitesinin izlenmesinde, RA gibi diğer romatizmal hastalıklara göre daha az faydalıdır ve aksiyel belirtilerden çok periferik eklemlerdeki hastalık aktivitesi ile ilgili olabilir. Çalışmamızda ESH spinal tutulum olmayan grupta ortalama 22.5 mm/sa olup tam spinal tutulum olan grupta ise ortalama 25.8 mm/sa olarak saptanmıştır ($p=0.636$). CRP ortanca değeri; tutulum olmayan grupta 7.6 (1-161) mg/dL iken tam tutulumun olduğu grupta ise 6.1 (0.8-48.7) mg/dL olduğu görülmüştür ($p=0.662$). Beklendiği üzere ESH seviyeleri sağlıklı popülasyona benzer bir dağılım özelliği göstermekle birlikte CRP düzeyleri sıklıkla normal sınırın üstünde saptanmıştır.

Üveit; tipik olarak akut tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı ile ortaya çıkan SpA'nın sık görülen ekstraartiküler bir bulgusudur. SpA'lı hastalarda üveit sıklığı yaklaşık %25-35'tir, ancak üveitin ortaya çıkması daha uzun hastalık süresi ve insan lökosit antijeni (HLA)-B27'nin varlığı ile ilişkili olduğundan kesin tahminler yapmak zordur (59). Çalışmamızda ise üveit prevalansı literatürde belirtilen oranlara benzer bir sıklıkta olup spinal tutulum olmayan hasta grubunda üveit (%15.7), tam spinal tutulumu olan hasta grubunda ise üveit (%21) olarak saptanmıştır.

AS ve nr-AksSpA'da radyolojik değerlendirme tanı koydurucu olması ve hastalık progresyonunu gösterebilmesi açısından önemlidir. Vertebral kolonun sindesmofit oluşumu ve ankilozu AS'de patognomonik yapısal değişikliklerdir ve şu anda en iyi şekilde SİE ve tüm vertebral omurga dahil olmak üzere aksiyal iskeletin direkt radyografisi ile görüntülenebilir. Osteodestruktif değişiklikler daha az sıklıkla meydana gelir ve erozyonları içerebilir. Erozyonlar ve skleroz, radyografik progresyonun erken belirtileri olup sindesmofitleri oluşturabilir. Bunlar da omurgalar arasında köprüleşir ve sonuçta bazı hastalarda spinal füzyona

veya karakteristik bambu kamışı görünümüne yol açabilir (142). Maas ve ark. tarafından yayımlanan prospektif uzun süreli bir kohort çalışmasında, önceden sindesmofitleri olan AS tanılı hastalarda radyografik spinal progresyon riskinin 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (143).

Sakroiliit derecesi, SİE'nin inflamatuvar SPARCC skorunu öngörebilecek en önemli faktördür. Bu nedenle, tanı anında şiddetli sakroiliiti olan aksSpA hastalarının SİE'de aktif inflamatuvar lezyona sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu destekleyebilir. Yapılan başka bir çalışmada yüksek dereceli sakroiliitin kadın hastalarda yeni sindesmofitlerin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Başka bir çalışmada ise mNY kriterlerini karşılayan bazal sakroiliitin tek değişkenli analizde spinal radyografik ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145). Almanya'dan yapılan bir çalışma, SİE'deki yapısal hasarın ilerlemesinin, spinal yapısal hasar ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak spinal hareketliliğin kötüleşmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (146). Bu bulgu radyografik progresyon dışında hastalık aktivitesinin de fonksiyonel kısıtlılık yapmasını açıklamak için başka bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Radyografik progresyon, AksSpA'da kötü fonksiyonel sonuçların önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen (147,148), şu anda tedavi büyük ölçüde semptomatiktir. Herhangi bir tedavinin hastalığın doğal ilerlemesini yavaşlattığı gösteriliyorsa, romatoid artrit (RA) benzer şekilde hedefe yönelik tedavi stratejisiyle erkenden uygulanmalarını destekleyebilir. Mevcut kılavuzlar kanıt yetersizliğinden dolayı buna karşı tavsiyede bulunmamaktadır (149).

Aksiyal iskelette ankiloz gelişimi, AksSpA için en önemli uzun vadeli sonuç parametresi olarak kabul edilmektedir. AS'de spinal radyografik hasar ve risk faktörlerini ele alan çalışmalar genellikle uzun süreli hastalığı olan hastalarda yapılmıştır. Radyografik progresyonun temel risk faktörlerinden biri; mSASSS puanı veya sindesmofit sayısı ile değerlendirildiği üzere, başlangıçta radyografik hasarın varlığı gibi görünmektedir. 2 yıllık izlemden sonra AS hastalarının %20-45'inde radyografik progresyon meydana gelir ve progresyonun ardışık yıllarda devam etmesi ve nihai olarak AS'li hastaların %40 kadarında omurganın tam füzyonuna ("bambu omurga") yol açması beklenir (145,150). Bununla birlikte nr-AksSpA'da ilerleme hızı daha yavaştır, 2 yılda yaklaşık %7'dir (145). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar karamsar olmakla birlikte son zamanlarda düzenli NSAİİ kullanımı, hastalık aktivite skorlarını temel alan klinik izlem ve uygun hastalarda erken dönemde başlanan anti-TNF tedavilerinin spinal progresyonu önemli ölçüde azalttığına dair sonuçlar mevcuttur (151–153).

Radyografik ilerlemeyi önleme kavramı RA'da iyice yerleşmiştir ve etkili biyolojik tedavilerin ortaya çıkmasıyla birlikte AksSpA alanına da girmiştir. aksSpA'da radyografik değişiklikler meydana geldiğinde, progresyon, hastalığın erken evrelerinde zaman içinde büyük ölçüde lineer görünmektedir (154). bDMARD'ların ve NSAID'lerin aksSpA'da klinik sonuçlar ve radyografik ilerlemenin yavaşlaması üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Biyolojik ilaç kullanan hastalarda NSAİİ'lerin devam ettirilmesi veya azaltılması arasında önemli bir farkın bulunmadığı, doğrudan bu soruyu ele alan uygun sayıda çalışma metodunun geliştirilmesindeki güçlükler ve hasta dahil etmenin zorlukları nedeni ile yeterli büyüklükte çalışmalar bulunmamaktadır (103,155).

Hebeisen ve ark. (156) Swiss Kohortu'ndan elde ettikleri verilerde diğer çalışmalara paralel olarak nr-AksSpA'lı hastaların grup düzeyinde AS'li hastalardan daha düşük bir radyografik spinal progresyon gösterdiğini doğrulamaktadır (145,151). Aynı çalışmada başlangıçta spinal radyografik değişiklikler hemen hemen zaten radyografik sakroiliak değişikliklerle başvuran hastalarla sınırlı olduğundan, sakroiliak hasar ile ilk sindesmofitin varlığı arasında kaçınılmaz bir ilişki olduğunu da vurgulamışlardır. AS'de spinal füzyonun patogenezi çok açık değildir. MR görüntülerinde inflamatuvar değişimin değerlendirilmesinde, sindesmofitler, iltihaplı omurların kenarlarında neredeyse 3 kat daha sık görülür, ancak yeni gelişen sindesmofitlerin çoğu, inflamasyon olmayan bölgelerde ortaya çıkması da önemlidir (157). Şu anda, AS hastalarında ağırlı semptomları kontrol etmek ve vertebral eklem iltihabını iyileştirmek için TNF- α 'nın inhibisyonu en etkili stratejidir. Benzer şekilde, kohort çalışmalarında anti-TNF- α tedavisinin spinal ankiloz sürecini inhibe etmede etkisiz olduğu görülmüştür.

Yayınlanan çalışmalarda AS hastalarında NSAİİ ve TNFi kullanımının radyografik progresyonu yavaşlatmada sinerjik bir etkisinin olduğu ve en büyük etki hem yüksek doz NSAİİ hem de TNFi kullananlarda görüldüğü sonucu çıkmıştır (158). Daha yüksek akut faz yanıtı, erkek cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği, sigara içimi ve başlangıçtaki hasarın varlığı dahil olmak üzere daha ileri yapısal değişikliklerle bağlantılı birkaç öngördürücü durumlar vardır. Bu nedenle hastalık süresi daha kısa olan hastalarda (≤ 5 yıl), sonraki aşamalara göre daha az ilerleme olduğu için bir “fırsat penceresi” olabileceği düşünülmektedir (151).

TNF inhibitörlerinin AS'nin belirti ve semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiş olsa da , anti-TNF tedavisi ile AS'de spinal radyografik progresyonda bir azalmayı gösteren ileriye dönük

kontrollü ve randomize çalışmalardan bugüne kadar yeterli veri mevcut değildir. 2 yıllık plasebo kontrollü bir çalışmada AS'li hastaları etkisiz tedaviye maruz bırakmak etik olarak kabul edilmez. Bu nedenle, farklı anti-TNF inhibitörleri ile radyografik ilerlemeye ilişkin veriler, katılımcıları biyolojik ajanlarla tedavi görmemiş olan OASIS gibi tarihsel kontrol gruplarından elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Bu tarihsel kontrol gruplarıyla yapılan kohort karşılaştırmaları, 2 yıl sonra yapısal ilerleme üzerinde anti-TNF tedavilerinin önemli bir yararı olmadığı gösterilmiştir (159). Çalışmamızda spinal tutulumu olmayan gruptaki 15 (%79) hasta anti-TNF kullanırken tam spinal tutulumu olan hastalardan 10 (%52.6)'unda anti-TNF kullanımı saptanmıştır ($p=0.170$).

Çalışmamızda Anti-TNF tedavi yanıtları spinal füzyon olan ve hiçbir spinal tutulum olmayan hastalarda benzerdir. Erken SpA kohortlarından daha büyük veriler gerektiren bir diğer önemli soru ise radyografik sakroiliitin erken ve/veya hızlı ilerlemesinin spinal hasarın ilerlemesi ile ilişkili olup olmadığıdır. Ayrıca, radyografik sakroiliitin ilerlemesinin, spinal tutulumdan bağımsız olarak genel olarak aksiyel mobilite ve fiziksel fonksiyon ile ilgili olup olmadığı da net değildir.

Önceki çalışmalarda, nr-AksSpA'lı hastalar daha sık kadındı ve HLA-B27 pozitifliğinin daha düşük ve hastalık süresinin daha kısa olduğu gösterildi (132,160,161). Ancak AksSpA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. nrAksSpA ve AS hastalarından oluşan İsveç Romatoloji Kalite kayıt kohortunda, HLA-B27 pozitifliği nr-AksSpA gurubunda %70 ve AS'lilerde ise %84'ünde mevcuttu (160).

Semptomların erken yaşta başlaması daha ciddi radyografik progresyon ve daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir (162). Çalışmamızda ise spinal tutulum olmayan hasta grubunda yaş ortalaması 37.5 ± 9.5 yıl iken tam spinal tutulumun olduğu grupta ise yaş 60.3 ± 9.7 yıldı. Ayrıca çalışmamızdaki ROC analizine göre tam spinal tutulumu olan hastaların %100'nünü 45 yaş üstünde olduğu ve 45 yaş üzeri olmanın tam spinal tutulum açısından öngördürücü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda AS'de tam spinal tutulumu giden süreçte >45 yaş üstünde olmanın spinal füzyon gelişimi için öngördürücü bir faktör olduğu tespit edilmiştir [OR: 10.5, %95 G.A. (2.8-39.2); $p<0.001$].

OASİS kohort çalışmasında AS'de uzun süreli radyografik ilerlemenin HLA-B27 pozitif erkeklerde ve beklendiği şekilde başlangıçta daha yüksek düzeyde radyografik hasar bulunan

hastalarda daha şiddetli olduğunu göstermiştir (154). Tüm hastaların en az %60'ında 12 yıla kadar bir süre içinde en az bir yeni sindesmofit gelişmiştir.

AS tanılı hastalarda radyografik progresyon, GTD (genelleştirilmiş tahmin denklemleri) tarafından modellendiğinde, yılda yaklaşık 1 mSASSS birimlik, oldukça istikrarlı bir ilerleme oranı ile grup düzeyinde, lineer bir seyir izlemiştir. Ayrıca sınırlı takipli bir OASIS analizinde ise daha önce bildirilen veriler ile uyumlu olarak servikal omurlarda lomber omurgaya göre daha fazla ilerleme bulundu (163). AS'de yılda 1 mSASSS biriminin dikkate değer ölçüde ilerlemesi, hasta bazında değerlendirildiğinde radyografik hasarın oldukça heterojen ve büyük ölçüde öngörülemez ilerleme seyrini kapsar. Hastaların yaklaşık %25'i radyografik hasar açısından ilerleme göstermezken, %25'i yüksek hızda ilerleme göstermiştir (en az 2 yıllık aralık ve ≥ 5 mSASSS birimi ilerleme olarak tanımlanır) ve geri kalan hastalar yaklaşık 2 birim/2 yıl şeklinde ilerleme göstermiştir (154). OASIS çalışmasındaki tüm hastaların yaklaşık %60'ı, 1 ila 2 yıl arasında değişen bir süre içinde en az bir yeni sindesmofit gelişmiştir. Özellikle HLA-B27 pozitif erkeklerde ve hali hazırda mevcut olan yüksek düzeyde hasara sahip hastalarda, gelecekteki radyografik ilerlemenin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu longitudinal çalışmanın (OASIS) muhtemelen en önemli ve ilginç gözlemsel sonucu radyografik ilerlemenin hastalık veya semptom süresinden tamamen bağımsız olmasıdır. OASIS'te ortalama ilerleme 2 yılda 1 birimdir, mevcut analizlerde ise yılda ortalama 1 birim ilerleme bulunmuştur. Bu ilk başta çelişkili görünen sonuç, önceki analizlerdeki başlangıç süresi belli olmayan hastalık başlama tarihleri ile mevcut analizdeki bilinen zaman noktaları arasındaki okuma farkıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmada bildirilen ilerleme hızı (2 yılda bir 2 mSASSS birimi), daha önce başka çalışmalarda bildirilenler ile uyumludur (154).

Zamanla yeni sindesmofit gelişen hastaların oranı birçok çalışmada gösterilememiştir. Poddubnyy ve ark. AS hastalarının %11'inde, Baraliakos ve ark. ise 2 yıllık bir süre içinde hastaların %19'unda yeni bir sindesmofit geliştiğini bildirmiştir. OASIS çalışmasında ise, aynı dönemde en az bir yeni sindesmofit gelişen hastaların oranı %29-33 olarak bulunmuştur. Bu farklılıklar, aynı zamanda, tüm çalışmalarda hasarın daha da ilerlemesi ile ilişkilendirilecek en güçlü değişken olan, başlangıçtaki sindesmofitlerin mevcudiyeti ile de açıklanabilmektedir (145,150).

Dikkat çekici bir şekilde, TNFi kullananlarda, hiç kullanmayan hastalardan daha yüksek bir progresyon hızı saptanmıştır. Bu sonuç ise hastaların TNFi kullanım endikasyonları açısından kafa karıştırıcıdır. Bununla birlikte TNFi gerekliliği düşünülen hastalar, başlangıçta daha aktif hastalığı olanlar (muhtemelen erken dönemde radyografik hasara sahip hastalar) olup, izlemde daha yüksek progresyon oranlarına sahip olacaklardır (164).

mSASSS'nin gözlemciler arası güvenilirliği iyi olmasına rağmen, belirli bir zaman noktasında okuyucular arasındaki bireysel vertebral köşe puanları, uzun takip süreleri nedeniyle yeterinde iyi bir skorelama sistemi olarak kabul edilememektedir (108,165). Bununla birlikte, bu vakaların çoğunda, okuyucular aynı yeni sindesmofitleri farklı zaman noktalarında puanlamışlardır. Çalışmamızda spinal füzyon gelişim durumu mSASSS spinal hasar değerlendirme yaklaşımından farklı olarak yalnızca servikal ve lomber değil aynı zamanda torakal vertebralarla birlikte bu vertebraların yalnızca lateral anteriorları değil aynı zamanda lateral posterior ve faset eklemleri de değerlendirildi. Bu çalışmada özellikle sindesmofit oluşumunun beklendiği alanların öncesinde kestirilememesi nedeni ile tüm spinal vertebraların detaylı şekilde değerlendirilmesinin spinal tutulum ve progresyon açısından önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif özellikte ve veritabanı üzerinden yapılması nedeni ile kaçınılmaz kısıtlılıkları bulunmaktadır. Özellikle AS tanılı hastalarda tüm vertebranın direkt grafi ile görüntülenmesinin rutin bir uygulama olmaması nedeni ile tam spinal değerlendirmeye alınan Grade 4 AS hastalarında önemli bir kayıp olmuştur. Ayrıca mSASSS skoruna ek olarak değerlendirilen torakal vertebra grafilerindeki okuyucular arası uyumun değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızın sonucunda şu önemli bulgulara ulaştık; 1) Bilateral Grade 4 sakroiliiti olan AS tanılı hastaların %9,5'inde spinal füzyon izlendiği, %9,5'inde hiçbir spinal tutulum olmadığı ve %81'inde ise değişen derecelerde spinal hasar olduğu saptandı. 2) Anti-TNF tedavi yanıtları spinal füzyon olan ve hiçbir spinal tutulum olmayan hastalarda benzerdir. 3) >45 yaş olmak ve erkek cinsiyete sahip olmak dışında spinal füzyon gelişimini öngördüren başka bir faktör

saptanmadı. 4) Tam spinal füzyon saptanan ve hiçbir spinal tutulum saptanmayan hastalar arasında kalça tutulum dereceleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.



7. KAYNAKÇA

1. Dougados M LR. Spondyloarthritides: pathogenesis, clinical aspect and diagnosis. In: Bijlsma JWJ, eds. Euler compendium of rheumatic diseases. BMJ Publ Gr. 2009;
2. MOLL JMH, HASLOCK I, MACRAE IF, WRIGHT V. ASSOCIATIONS BETWEEN ANKYLOSING SPONDYLITIS, PSORIATIC ARTHRITIS, REITER'S DISEASE, THE INTESTINAL ARTHROPATHIES, AND BEHCET'S SYNDROME. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1974 Sep;53(5):343–64. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-197409000-00002>
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic [Internet]. 1990 Feb;57(2):85–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181618>
4. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of

- Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991 Oct 10;34(10):1218–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780341003>
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1;68(6):777–83. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.108233>
 6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jan 1;70(1):25–31. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2010.133645>
 7. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1;68(6):784–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2008.101501>
 8. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* [Internet]. 1977 Jun 13;237(24):2613–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/140252>
 9. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R, Houben H, van der Linden S, Jacobs P, et al. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Jun 30;66(1):92–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2006.053918>
 10. Siebert S, Raj S, Tsoukas A. A brief history of ankylosing spondylitis [Internet]. Vol. 1. Oxford University Press; 2016. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198755296.001.0001/med-9780198755296-chapter-2>
 11. Wright V MJ. Seronegative polyarthritis. Amsterdam ; New York Elsevier Sci Pub Co ; sole

- Distrib USA Canada Elsevier/North Holl. 1976;
12. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1984 Apr;27(4):361–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780270401>
 13. GOEI THE HS, STEVEN MM, VAN DER LINDEN SM, CATS A. EVALUATION OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS: A COMPARISON OF THE ROME, NEW YORK AND MODIFIED NEW YORK CRITERIA IN PATIENTS WITH A POSITIVE CLINICAL HISTORY SCREENING TEST FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Rheumatology* [Internet]. 1985;24(3):242–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/24.3.242>
 14. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 Nov 1;61(Supplement 3):8iii – 18. Available from: https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.61.suppl_3.iii8
 15. Gran JT HG. Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2003;1153–9.
 16. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Aug;22(4):709–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694208000673>
 17. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* [Internet]. 2007 Dec 20;47(2):132–7. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kem269>
 18. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* [Internet]. 2007 Nov 21;39(11):1329–37. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.2007.17>
 19. Geirsson AJ, Kristjansson K, Gudbjornsson B. A strong familiarity of ankylosing spondylitis through several generations. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jul 1;69(7):1346–

8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2009.125914>
20. Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* [Internet]. 2011 Apr;341(4):284–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915313197>
21. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Feb;35(2):305–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085733>
22. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2008 May;75(3):299–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X08000663>
23. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2008 Oct 16;10(5):371–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-008-0060-3>
24. de Blecourt JJ, Polman A, de Blecourt-Meindersma T, Erlee TJD, Drion EF. Hereditary Factors in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1961 Sep 1;20(3):215–23. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.20.3.215>
25. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. ANKYLOSING SPONDYLITIS AND HL-A 27. *Lancet* [Internet]. 1973 Apr;301(7809):904–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673673913603>
26. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2003 Mar;23(2):61–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-002-0237-4>
27. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr Rheumatol*

- Rep [Internet]. 2013 Oct 29;15(10):362. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0362-y>
28. Wei JCC. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology* [Internet]. 2004 May 4;43(7):839–42. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keh193>
 29. Wei JC-C, Sung-Ching HW, Hsu Y-W, Wen Y-F, Wang W-C, Wong R-H, et al. Interaction between HLA-B60 and HLA-B27 as a Better Predictor of Ankylosing Spondylitis in a Taiwanese Population. Kuo H-C, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 15;10(10):e0137189. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0137189>
 30. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* [Internet]. 2010 Feb 10;42(2):123–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.513>
 31. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* [Internet]. 2007 Nov;39(11):1329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952073>
 32. Rudwaleit M. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001 Jan 1;60(1):36–42. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.60.1.36>
 33. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* [Internet]. 1994 Dec 1;180(6):2359–64. Available from: <https://rupress.org/jem/article/180/6/2359/25696/The-germfree-state-prevents-development-of-gut-and>

34. Costello M-E, Ciccio F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 Mar;67(3):686–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38967>
35. Tapia-Serrano R, Jimenez-Balderas FJ, Murrieta S, Bravo-Gatica C, Guerra R, Mintz G. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. *J Rheumatol* [Internet]. 1991 Jun;18(6):841–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843848>
36. Gooren LJG, Giltay EJ, van Schaardenburg D, Dijkmans BAC. GONADAL AND ADRENAL SEX STEROIDS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 Nov;26(4):969–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X05701794>
37. Essouma M, Noubiap JJN. Are Systematic Screening for Vitamin D Deficiency and Vitamin D Supplementation Currently Feasible for Ankylosing Spondylitis Patients? *Int J Inflam*. 2017;2017:1–10.
38. Pokhai GG, Bandagi S, Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: Does deficiency correspond to disease activity? *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jul 1;54(4):330–4.
39. Brown MA, Xu H, Li Z. Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. *Rheumatology*. 2020 Oct;59(Supplement_4):iv58–66.
40. Madden DR. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1995;13:587–622. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7612235>
41. Toh H, Savoie CJ, Kamikawaji N, Muta S, Sasazuki T, Kuhara S. Changes at the floor of the peptide-binding groove induce a strong preference for proline at position 3 of the bound peptide: molecular dynamics simulations of HLA-A*0217. *Biopolymers* [Internet]. 2000 Oct 15;54(5):318–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10935972>
42. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res* [Internet]. 2019 Dec 5;7(1):22. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41413-019-0057-8>

43. Faham M, Carlton V, Moorhead M, Zheng J, Klinger M, Pepin F, et al. Discovery of T Cell Receptor β Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 Apr 29;69(4):774–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.40028>
44. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep*. 2017 Mar;15(4):1943–51.
45. Antoniou AN, Lenart I, Guiliano DB. Pathogenicity of Misfolded and Dimeric HLA-B27 Molecules. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2011;2011:486856. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547037>
46. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2009;649:217–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731632>
47. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 Jun 20;13(3):R95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689402>
48. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2017 Mar 4;27(2):198–209. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2016.1206174>
49. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2010 Mar;22(2):126–32. Available from: <https://journals.lww.com/00002281-201003000-00004>
50. Keidel S, Chen L, Pointon J, Wordsworth P. ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2013 Feb;25(1):97–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452840>
51. Ulku Ucar MTD. Clinical Aspects of Ankylosing Spondylitis. *Turkiye Klin J Immunol Rheumatol-Special Top*. 2011;50–4.

52. Khan MA, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen S, Weinblatt ME, W. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2003;3(Third edition. Ankylosing Spondylitis Excerpta Medica Publications):1161–81.
53. MONTALA N, JUANOLA X, COLLANTES E, MUÑOZ-GOMARIZ E, GONZALEZ C, GRATACOS J, et al. Prevalence of Vertebral Fractures by Semiautomated Morphometry in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 May;38(5):893–7. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.100851>
54. Vosse D, de Vlam K. Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 27(4 Suppl 55):S62–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822048>
55. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* [Internet]. 2005 Jul;32(7):1290–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996067>
56. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2010 Jun;24(3):363–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694210000069>
57. Sawacha Z, Carraro E, Del Din S, Guiotto A, Bonaldo L, Punzi L, et al. Biomechanical assessment of balance and posture in subjects with ankylosing spondylitis. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2012 Dec 29;9(1):63. Available from: <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-9-63>
58. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 27(4 Suppl 55):S56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822047>
59. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jan;74(1):65–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999006>

60. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1994 Jan;37(1):23–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8129761>
61. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 Dec 1;18(1):196. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-1093-z>
62. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Aug;38(8):1656–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632676>
63. Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W. Prevalence of Depression in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2019 Aug 25;16(8):565–74. Available from: <http://psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.30773/pi.2019.06.05>
64. Gu Z, Xu X, Shen B, Zhang A, Liu J, Da Z, et al. Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2016 May;879. Available from: <https://www.dovepress.com/anxiety-and-depression-correlate-with-disease-and-quality-of-life-para-peer-reviewed-article-PPA>
65. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Feb;76(2):364–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283333>
66. Kim DY, Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, Chang JH, Kim Y. Progressive Pulmonary Fibrocystic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2015 Oct;78(4):459–62. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508946>

67. Nugent M, Berney MJ, Morris S. Clinical outcomes following spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2017 Aug;186(3):677–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150118>
68. van der Linden S, van der Heijde D. ANKYLOSING SPONDYLITIS. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 1998 Nov;24(4):663–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X05700363>
69. J, Reveille, Hochberg M, Silman A S, JS. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008;4:1109–14.
70. Ryall NH, Helliwell P. A Critical Review of Ankylosing Spondylitis. *Crit Rev Phys Rehabil Med* [Internet]. 1998;10(3):265–301. Available from: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/757fcb0219d89390,116fde0c2fbb75e4,15c3fbd86932e37f.html>
71. Osman Hakan GÜNDÜZ AE. Diagnosis and Clinical Follow-Up in Ankylosing Spondylitis. *Turkiye Klin J PM&R-Special Top*. 2014;16–27.
72. Borman P. Disease Activity and Follow-Up Indexes in Ankylosing Spondylitis. *Turkiye Klin J Immunol Rheumatol-Special Top*. 2011;32–8.
73. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* [Internet]. 1997 Nov;24(11):2225–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375888>
74. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Feb;52(2):386–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20790>
75. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis

- inception cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Mar;60(3):717–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24483>
76. Heuft-Dorenbosch L. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Feb 1;62(2):127–32. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.62.2.127>
 77. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* [Internet]. 2006 Sep 16;333(7568):581–5. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.38954.689583.DE>
 78. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term ‘non-radiographic axial spondyloarthritis’ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 May;75(5):791–4. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-208852>
 79. Mcveigh CM, Cairns AP. Clinical review Diagnosis and management of ankylosing spondylitis.
 80. Romanus R, Ydén S. Destructive and Ossifying Spondylitic Changes in Rheumatoid Ankylosing Spondylitis (Pelvo-spondylitis Ossificans). *Acta Orthop Scand* [Internet]. 1952 Jan 8;22(1–4):88–99. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17453675208988998>
 81. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Apr;71(4):518–23. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2011-200411>
 82. Hermann K-GA, Althoff CE, Schneider U, Zühlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal Changes in Patients with Spondyloarthritis: Comparison of MR Imaging and Radiographic Appearances. *RadioGraphics* [Internet]. 2005 May;25(3):559–69. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.253045117>
 83. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis?

- Arthritis Rheum [Internet]. 2004 Aug;50(8):2622–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.20446>
84. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jul;74(7):1327–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837448>
 85. Diekhoff T, Hermann K-GA, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, 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* [Internet]. 2017;76(9):1502–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283515>
 86. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Feb;68(2):169–74. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2007.084251>
 87. Braun J, Landewé R, Hermann K-GA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 May;54(5):1646–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21790>
 88. Baraliakos X. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Aug 1;64(8):1141–4. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2004.031609>
 89. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* [Internet]. 1994 Oct;21(10):1883–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7837155>
 90. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting

- the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jun;70(6):973–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402563>
91. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 20(6 Suppl 28):S16-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463441>
 92. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Apr;63(4):557–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20364>
 93. Strobel ES, Fritschka E. Case report and review of the literature fatal pulmonary complication in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1997 Nov;16(6):617–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02247804>
 94. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2011 Oct;78(5):466–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X11000273>
 95. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1;68(Suppl 2):ii1–44. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2008.104018>
 96. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2015 Jul 12;17(7):47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-015-0522-3>
 97. JONES SD, STEINER A, GARRETT SL, CALIN A. THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENT GLOBAL SCORE (BAS-G). *Rheumatology* [Internet]. 1996;35(1):66–71. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/35.1.66>
 98. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, Mapplebeck JCS, Davis KD, Inman RD. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017

- Jul 15;13(7):410–20. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.92>
99. Missaoui B, Revel M. Fatigue et spondylarthritis ankylosante. *Ann Réadaptation Médecine Phys* [Internet]. 2006 Jul;49(6):305–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168605406000912>
 100. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Mar;95(11):e3060. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201603150-00037>
 101. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* [Internet]. 1994 Dec;21(12):2286–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699630>
 102. 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* [Internet]. 1994 Sep;21(9):1694–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799351>
 103. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 1988 Feb;15(2):302–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283358>
 104. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998 Dec;41(12):2263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9870884>
 105. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* [Internet]. 1996 Apr;35(4):373–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624642>
 106. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Jan;64(1):127–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051621>

107. Wanders AJB, Landewé RBM, Spoorenberg A, Dougados M, Van Der Linden S, Mielants H, 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 Aug;50(8):2622–32.
108. van der Heijde D, Landewé R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J Rheumatol* [Internet]. 2005 Oct;32(10):2048–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206368>
109. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: Addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Jun 15;61(6):764–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24425>
110. Zochling J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Apr 1;65(4):442–52. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2005.041137>
111. Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jan 23;2009(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002822.pub3>
112. Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns* [Internet]. 1996 Apr;27(3):257–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0738399195008446>
113. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Aug;76(8):1340–7. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-210322>
114. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor,

- in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Dec;392(10162):2378–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324632>
115. Poddubnyy D, Heijde D van der. Therapeutic Controversies in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2012 Aug;38(3):601–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X12000646>
 116. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Jun;52(6):1756–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21054>
 117. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jun 2;70(6):905–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2011.151563>
 118. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jun;70(6):896–904. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2011.151027>
 119. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* [Internet]. 2003 Jun;30(6):1277–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784403>
 120. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of Methotrexate in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Three-Year Open Study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2000 Feb 1;19(2):114–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s100670050027>
 121. Braun Jür, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint

- biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Apr;38(4):499–505. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780380407>
122. Khalessi AA, Oh BC, Wang MY. Medical management of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2008 Jan;24(1):E4. Available from: <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/24/1/article-pE4.xml>
 123. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2019 Jun;6(2):165–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788779>
 124. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Mar;65(3):316–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096329>
 125. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 May;71(5):700–6. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2011-200358>
 126. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. *Dicle Med J / Dicle Tip Derg* [Internet]. 2015 May 10;42(1). Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/diclemedj.0921.2015.01.0546>
 127. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Apr 6;359(9313):1187–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955536>
 128. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Feb;117(2):244–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155297>
 129. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College

- of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jun 15;59(6):762–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512708>
130. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Sep;64(9):1415–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21688>
 131. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 Nov;13(11):1323–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636564>
 132. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jan;73(1):39–47. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204231>
 133. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 24;373(26):2534–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699169>
 134. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jun;n/a-n/a. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38070>
 135. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Jan;60(1):93–102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24132>

136. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Apr;73(4):710–5. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2012-202698>
137. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* [Internet]. 2011 Jun;377(9783):2127–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611600718>
138. Hill HF, Hill AG, Bodmer JG. Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B27. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1976 Jun 1;35(3):267–70. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.35.3.267>
139. H F POLLEY CHS. RHEUMATOID SPONDYLITIS: A STUDY OF 1,035 CASES. *Ann Intern Med* [Internet]. 1947 Feb 1;26(2):240. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-26-2-240>
140. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Mar;65(3):543–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.37803>
141. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 May 1;66(5):633–8. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.2006.060293>
142. Siré E Van Der Heijde D, Rgen Braun J, Deodhar A, Baraliakos X, Landewé R, Richards HB, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. [cited 2021 Jun 24]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/3/388/5025739>
143. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, Bos R, Efde M, Chaudhry RN, et al. Spinal Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with TNF- α Blocking Therapy: A Prospective Longitudinal Observational Cohort Study. Rosenbaum JT, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 16;10(4):e0122693. Available from:

<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0122693>

144. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):282–98.
145. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 May;64(5):1388–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.33465>
146. Protopopov M, Sieper J, Haibel H, Listing J, Rudwaleit M, Poddubnyy D. Relevance of structural damage in the sacroiliac joints for the functional status and spinal mobility in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec;19(1):240.
147. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology.* 2018 Apr;57(4):703–11.
148. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):863–7.
149. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1599–613.
150. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The Natural Course of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: Differences Between Genders and Appearance of

- Characteristic Radiographic Features. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2011 Oct 25;13(5):383–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-011-0192-8>
151. Ramiro S, van der Heijde D, Sepriano A, van Lunteren M, Molto A, Feydy A, et al. Spinal radiographic progression in early axial Spondyloarthritis: Five-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct;
 152. Heijde D van der, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, Tubergen A van, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063–70.
 153. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 May;72(5):733–49.
 154. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jan;74(1):52–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204055>
 155. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology*. 2012 Sep;51(9):1687–96.
 156. Hebeisen M, Micheroli R, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, van der Heijde D, et al. Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease: Data from the Swiss Clinical Quality Management cohort. Navarini L, editor. *PLoS One*. 2020 Mar;15(3):e0230268.
 157. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R104.
 158. Gensler LS, Reveille JD LM et al. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tumor necrosis factor inhibitor use results in less radiographic progression in ankylosing spondylitis – a longitudinal analysis. *ACR/AHRP Annu Meet*. 2016;

159. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 May;58(5):1324–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23471>
160. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: Results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096–106.
161. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):1–8.
162. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Jun 15;53(3):445–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21174>
163. van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Are syndesmophytes most prevalent in the lumbar or in the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis and do they develop in a specific direction? *Rheumatology* [Internet]. 2012 Aug 1;51(8):1432–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kes052>
164. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1455–61.
165. Deodhar A, Baraliakos X, Richards HB, Porter B, Readie A. Review Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. 2019;(May 2018):388–400.