



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN UZUN HASTALIK SÜRELİ AKSİYEL
SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA ATLANTOAKSİYEL İNSTABİLİTE
SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

0009-0003-2120-2904

Dr. Aliye YÜZGÜLEÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mete PEKDİKER

HATAY-2025

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN UZUN HASTALIK SÜRELİ AKSİYEL
SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA SERVİKAL ATLANTOAKSİYEL
İNSTABİLİTE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aliye YÜZGÜLEÇ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mete PEKDİKER

HATAY-2025

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN UZUN HASTALIK SÜRELİ
AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA SERVİKAL
ATLANTOAKSİYEL İNSTABİLİTE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER**

Dr. Aliye YÜZGÜLEÇ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr.
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.... Dr.
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
... Dr.
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. (İsim ve imza)
2. (İsim ve imza)
3. (İsim ve imza)

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	III
IV. TABLO LİSTESİ	V
V. ŞEKİL LİSTESİ	VI
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	VII
VIII. ÖZET	XI
IX. ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Tarihsel Gelişimi	3
2.2. Aksiyal Spondiloartrit Tanımı	5
2.3. Aksiyal Spondiloartrit Epidemiyolojisi	6
2.4. Aksiyal Spondiloartrit Etyopatogenezi	7
2.4.1. Genetik Faktörler	7
2.4.2. Çevresel Faktörler	9
2.4.3. Epigenetik Faktörler	12
2.5. Ankilozan Spondilit İmmunpatogenezi	12
2.6. Klinik Bulgular	14
2.6.1. Aksiyel Tutulum	14
2.6.2. Periferik Eklem Tutulumu	15
2.6.3. Entezit	15
2.6.4. Eklem Dışı Bulgular	16
2.7. Anamnez ve Fizik Muayene	18
2.8. Laboratuvar Bulguları	21
2.9. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.9.1. Konvansiyonel Radyografi (CR)	21
2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	23
2.9.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	26
2.9.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri	27
2.10. Sınıflama Kriterleri	28
2.10.1. Hastalık Aktivitesinin Takibi ve Kullanılan Ölçekler	30

2.11. Aksiyal Spondiloartritte Tedavi.....	31
2.11.1. Non-Farmakolojik Tedavi.....	32
2.11.2. Farmakolojik Tedavi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR	58

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ASAS 2009 Aksiyel Spondiloartrit (AxSpA) sınıflama kriterleri.	6
Tablo 2. Berlin kriterleri ve ASAS uzman kriterleri.	19
Tablo 3. BASRI skorlama sistemi.....	22
Tablo 4. MNY kriterlerine göre Sakroiliitin derecelendirilmesi.	23
Tablo 5. AsSpiMRI skorlama sistemi.	25
Tablo 6. ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflandırma kriterleri.	29
Tablo 7. ASAS periferik spondiloartrit tanı kriterleri.....	29
Tablo 8. Çalışma grubunun demografik, komorbidite ve eğitim düzeyi verileri.	44
Tablo 9. Çalışma grubunun aksiyel spondiloartrit ilişkili özellikleri.	45
Tablo 10. Çalışma grubunun biyolojik ajan veya hedefe yönelik konvansiyonel sentetik tedavi (Janus kinaz inhibitörü: JAKi) verileri.	46
Tablo 11. Atlantoaksiyel instabilite verileri.	47
Tablo 12. Servikal omurga instabilitesi olan ve olmayan iki grubun karşılaştırılması.....	47
Tablo 13. Tek değişkenli regresyon analizi.....	49
Tablo 14. Çok değişkenli (Generalized Linear Model – Binomial Logit) analiz.	50

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kliniğimizde takip ettiğimiz asemptomatik kadın hastada T1 ve T2 yağ doyunluğu (T2fs) görüntüleri. T2fs sekansta bilateral kemik iliği ödemeine sahip AxSpA olgusu.....	25
Şekil 2. Bone ödemi ve erozyonun MRI görüntüleriyle derecelendirilmesi.....	26
Şekil 3. Anti-TNF ajanlar.....	38
Şekil 4. Direk grafide anterior atlantodental mesafe görüntüsü.....	48

VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AAİ	: Atlantoaksiyel instabilite
AAS	: Atlantoaksiyel subluksasyon
aAAS	: Anterior Atlantoaksiyel subluksasyon
ASAS	: Assessment of SpondyloArthritis International Society
AxSpA	: Aksiyel Spondiloartrit
AS	: Ankilozan Spondilit
ASDAS	: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru)
ASQoL	: Ankylosing Spondylitis Quality of Life (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği)
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)
BASMI	: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Bath Ankilozan Spondilit Metrologi İndeksi)
BME	: Bone Marrow Edema (Kemik İliği Ödemi)
BMD	: Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAI	: Cervical Atlantoaxial Instability (Servikal Atlantoaksiyel İnstabilite)
CR	: Konvansiyonel Radyografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Computed Tomography (Bilgisayarlı Tomografi)
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç)
EA	: Enteropatik artrit
ERAP1	: Endoplazmik Retikulum İlişkili Aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR	: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatoloji Birliği)
FC	: Fc (Fragment Crystallizable Bölgesi – antikor parçası)
HLA-B27	: Human Leukocyte Antigen-B27
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İL-17	: İnterlökin 17
İL-23R	: İnterlökin 23 Reseptörü
İL-17i	: İnterlökin-17 inhibitörü
İL-17A	: İnterlökin-17A
JAKi	: Janus Kinaz İnhibitörü
mNY	: Modifiye New York Kriterleri
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mSASSS	: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-Inflamatuvar İlaç
nr-AxSpA	: Non-radyografik aksiyel spondiloartritis
OR	: Odds Ratio (Olasılık Oranı)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PLLO	: Posterior Longitudinal Ligament Ossifikasyonu
PsA	: Psöriyatik artrit
RA	: Romatoid Artrit
SAS	: Subaksiyel Subluksasyon
SD	: Standart Sapma
SİE	: Sakroiliak Eklem
SpA	: Spondiloartrit
SPARCC	: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SS	: Standart Sapma
STIR	: Short Tau Inversion Recovery (Yağ Baskılamalı MRI Sekansı)
TBS	: Trabeküler Kemik Skoru
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNFi	: Tümör Nekroz Faktörü İnhibitörü
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analog Scale (Görsel Analog Skala)

VS : Vertikal subluksasyon
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VII. TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında bana rehberlik eden değerli bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren takıldığım her noktada yardımını esirgemeyen Doç.Dr.Mete PEKDİKER 'E en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan başta Prof.Dr.Hasan KAYA olmak üzere tüm hocalarıma bana kazandırdıkları için büyük bir minnet borçluyum.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hissettiğim günlere gelmemde en önemli yere sahip olan canım anneme,babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca tüm zorlukları daha kolay atlatmamı sağlayan moral, motivasyon kaynağı olan başta eş kıdemli olduğum araştırma görevlileri arkadaşlarım ve diğer çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak canım eşim Dr.Caner KABABIYIK'a sabrı,anlayışı,desteği ve her an yanımda olduğu için minnettarlığımı ifade etmek isterim.

VIII. ÖZET

Amaç: Aksiyel spondiloartrit (AxSpA) omurganın inflamatuvar romatizmal hastalığı olmasına rağmen AxSpA'lı olgularda atlantoaksiyel instabilite (AAİ) konusunda çalışmalar çok kısıtlıdır ve AAİ'nin tüm formlarını inceleyen çalışma yoktur. Çalışmamızdaki amacımız, AxSpA olgularında AAİ sıklığını ve varsa ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız üçüncü basamak romatoloji ünitemizde gerçekleştirilen kesitsel ve tanımlayıcı bir klinik çalışmadır. Veriler elektronik hasta dosyalarından elde edilmiştir. Erişkin, inflamatuvar bel ağrısı süresi >10 yıl olan ve hedefe yönelik (biyolojik veya sentetik) tedavi alan axSpA olguları çalışmaya alındı. Omurgayı etkileyebilecek (inflamatuvar ve non-inflamatuvar) ikinci bir hastalığa sahip olanlar dışlandı. Atlantoaksiyel instabilite lezyonları lateral nötral, tam ekstansiyon, tam fleksiyon ve ağız açık anteroposterior servikal grafiler ile değerlendirildi. Son bir yıl içinde çekilen radyografiler hastalara kör iki romatolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya %57,9'u erkek, ortalama yaşı $47 \pm 11,3$ yıl ve ortalama hastalık süresi $17,1 \pm 9,1$ yıl olan toplam 159 AxSpA olgusu (ankilozan spondilit: %89,3; non-radyografik AxSpA: %10,7) dahil edildi. Toplam 31 hastada (%19,5) toplam 33 adet AAİ lezyonu saptandı; iki olguda iki adet lezyon mevcuttu. En sık anterior atlantoaksiyel subluksasyon (%54,5), ardından subaksiyal (%33,3) ve vertikal subluksasyon (%6,1) izlendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; hastalık süresi ($p=0,004$), ilk semptom yaşı ($p=0,02$, OR = 0,95; %95 GA = 0,91–0,99), üveit ($p=0,049$, OR = 2,82; %95 GA= 1,01–7,90) ve sakroiliit evresi ($p=0,039$ OR = 1,46; %95 GA = 1,02–2,09) ile AAİ ilişkili idi. Çok değişkenli analizde yalnızca hastalık süresini AAİ için bağımsız prediktör olarak saptadık ($p=0,027$).

Sonuç: Çalışma grubumuzun özellikleri düşünüldüğünde bulduğumuz AAİ sıklığı AxSpA'lı olgularda üst limiti işaret edebilir. Günümüzde AxSpA'lı olgularda AAİ monitörizasyonu için konsensus yoktur ancak uzun hastalık süreli AxSpA olgularında AAİ için rutin radyografik tarama akılcı bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, aksiyel spondiloartrit, atlanto-aksiyel eklem, radyografi, servikal vertebra

IX. ABSTRACT

Objective: Although axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory rheumatic disease primarily affecting the spine, studies investigating atlantoaxial instability (AAI) in axSpA are extremely limited, and no research has comprehensively evaluated all forms of AAI. The aim of this study was to determine the frequency of AAI and the associated clinical factors in patients with axSpA.

Materials and Methods: This was a cross-sectional and descriptive clinical study conducted in the tertiary rheumatology unit. Data were obtained from electronic medical records. Adult axSpA patients with an inflammatory back pain duration of >10 years and receiving targeted therapy (biologic or synthetic agents) were included. Patients with a secondary inflammatory or non-inflammatory disease that could affect the spine were excluded. Atlantoaxial instability lesions were assessed using lateral neutral, full extension, full flexion, and open-mouth anteroposterior cervical radiographs. Radiographs obtained within the last year were independently evaluated by two blinded rheumatologists.

Results: A total of 159 AxSpA cases (ankylosing spondylitis: 89.3%; non-radiographic AxSpA: 10.7%) were included in the study. 57.9% were male, mean age was 47±11.3 years, and mean disease duration was 17.1±9.1 years. A total of 33 AAI lesions were detected in 31 patients (19.5%); two patients had two lesions. The most common was anterior atlantoaxial subluxation (54.5%), followed by subaxial (33.3%) and vertical subluxation (6.1%). In univariate logistic regression analysis; Disease duration ($p=0.004$), age at first symptom ($p=0.02$, OR = 0.95; 95% CI = 0.91–0.99), uveitis ($p=0.049$, OR = 2.82; 95% CI = 1.01–7.90), and sacroiliitis stage ($p=0.039$ OR = 1.46; 95% CI = 1.02–2.09) were associated with AAI. In multivariate analysis, we found only disease duration as an independent predictor of AAI ($p=0.027$).

Conclusion: Considering the characteristics of our study population, the observed frequency of AAI may represent the upper limit among axSpA patients. Although there is currently no consensus on AAI monitoring in axSpA, routine radiographic screening may be a reasonable approach for patients with long disease duration.

Keywords: Ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, atlantoaxial joint, radiography, cervical vertebrae

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel spondiloartrit (AxSpA), esas olarak omurga ve sakroiliak eklemleri (SİE) etkileyen ve genellikle üçüncü dekatta başlayan kronik, inflamatuvar bir romatizmal hastalık grubudur (1). Bu hastalık spektrumu, ankilozan spondilit (AS: radyografik AxSpA) ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-AxSpA) alt tiplerini içerir. Ankilozan spondilit (AS), bu grubun prototip hastalığı olup prevalansı %0.5 olup erkeklerde üç kat daha fazla görülür. Non-radyografik AxSpA prevalansı %0.32-%1.4 arasında değişmekte olup her cinsiyette eşit görülmektedir (1). Genetik yatkınlık, özellikle HLA-B27 pozitifliği, hastalık gelişiminde çok önemli rol oynamaktadır (2).

Hastalığın en belirgin ve değişmez klinik özelliklerinden biri yavaş seyirli spinal inflamasyondur. Aksiyel SpA omurgada spondilit, spondilodiskit ve faset eklem artrit gibi doğrudan vertebral lezyonlara ve spinal ligamentlerde ossifikasyona yol açabilir. Zamanla vertebral kolonda yapısal bozulmalar, yeni kemik oluşumu sonucu gelişen sindesmofit formasyonu ve omurgada ankiloz gelişimi meydana gelebilir. Kronik progresif spinal inflamasyon yalnızca lomber ve torakal bölgeleri değil, servikal omurgayı da etkileyebilir ve zaman içerisinde omurga hareketliliğinde azalma ve postüral değişikliklere yol açabilir (3). Hastalığın spinal hasarının büyük çoğunluğu ilk 10 yılda oluşmaktadır ve nr-AxSpA olgularının %40'ı 10 yıl içerisinde AS'e progrese olmaktadır (4, 5).

Romatoloji pratiğinde AAİ inflamatuvar artrit grubu hastalıklar ile ilişkili olup, oksiput-atlas (C0-C1) ve atlas-aksis (C1-C2) eklemlerindeki kronik snovit, ligamentöz laksite, kemik erozyonları gibi birçok mekanizma ile ilişkilendirilmiştir (6). Atlantoaksiyel instabilite (AAİ), anterior atlantoaksiyel subluksasyon (aAAS), posterior AAS (Paas), lateral AAS (lAAS), subaksiyel subluksasyon (SAS) ve vertikal subluksasyon (VS) olmak üzere farklı formlarda olabilir (7). AAİ'nin, klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi hafif nörolojik veya hayatı tehdit edici ve cerrahi müdahale gerektirebilen nörolojik komplikasyonlara kadar geniş bir klinik spektrumu vardır (8).

Günümüzde AxSpA olgularında AAİ için herhangi bir görüntüleme önerisi bulunmamaktadır. Omurga inflamasyonunun %100 olduğu bu romatolojik hastalıkta AAİ ilişkili yeterli veri mevcut değildir. Literatürdeki veriler genellikle vaka sunumu şeklinde olup geniş hasta grubu içeren çalışma çok az sayıdadır (9). AxSpA hastalarında AAİ lezyonlarının sıklığını ve ilişkili faktörleri araştıran çalışmalar yetersiz olup AAİ'nin tüm formlarının aynı çalışmada araştıran bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmadaki amacımız uzun hastalık süresine ve hedefe yönelik (biyolojik veya sentetik) tedavi kullanacak kadar yüksek hastalık aktivitesine sahip homojen bir AxSpA popülasyonunda tüm AAİ lezyonlarını inceleyerek AAİ sıklığını ve varsa ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Spondiloartritler (SpA), genetik, klinik ve radyolojik açıdan ortak özellikler sergileyen bir romatizmal hastalık grubudur. Seronegatif spondiloartritler kavramı ilk kez 1974 yılında Moll ve arkadaşları tarafından, birbirleriyle ilişkili bir grup inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bu grup; hastalığın eklem dışı belirtilerine göre AS, enteropatik artrit (EA), reaktif artrit (ReA), psöriyatik artrit (PsA), farklılaşmamış SpA ve juvenil SpA olmak üzere alt başlıklara ayrılmaktadır. Bu hastalıklar arasında AS, SpA'lerin prototipi olarak kabul edilmektedir (4).

AS ilk olarak 1695 yılında İrlandalı hekim Bernard Connor tarafından, "Tüm kemikler eklemsiz biçimde birleşmiş, yekpare bir yapı oluşturmuş" ifadesiyle tanımlanmıştır. 1893'te Rus nörolog-psikiyatr Vladimir Bechterew, servikal omurgadan başlayarak kaudal yönde ilerleyen, nörolojik belirtilerle seyreden spondiloz olgularını tanımlamış; bu nedenle hastalık Almanca konuşulan ülkelerde ve bazı Avrupa ülkelerinde "Bechterew hastalığı" olarak da adlandırılmıştır (5). Pierre Marie 1898 yılında hastalığı daha ayrıntılı şekilde tanımlamış ve "omurganın ve proksimal eklemlerin, özellikle kalça ve omuzların neredeyse tamamen ankilozu ile seyreden karakteristik bir hastalık" olarak nitelendirdiği iki olgu sunarak, bu durumu "Spondiloz Rizomelik" şeklinde adlandırmıştır. "Ankilozan spondilit" terimi ise 20. yüzyılın başlarında literatürde yer almaya başlamıştır (6).

Yirminci yüzyılın başlarına kadar SpA'ler, romatoid artrit (RA) bir alt tipi olarak kabul edilmekteydi. Ancak 1964 yılında bu hastalık grubunun RA'ten ayrı bir antite olduğu anlaşılmıştır (7). 1974 yılında, SpA'lerin sınıflandırılması amacıyla Modifiye New York Kriterleri (mNY) geliştirilmiştir (4). Ancak bu kriterlerin, hastalığın radyografik bulgular gelişmeden önceki erken dönemlerinde yetersiz kalması üzerine 1990 yılında Amor ve arkadaşları tarafından yeni sınıflandırma ölçütleri oluşturulmuştur (7). Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu ise tüm SpA alt türlerini kapsayan sınıflama kriterleri geliştirmiştir. Ancak bu kriterlerde manyetik

rezonans (MR) görüntüleme yer almadığı için, hastalığın erken evrede tanınmasında sınırlılıklar görülmüştür. Bu eksikliği gidermek amacıyla, 2004 yılında Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) tarafından erken tanıyı amaçlayan yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (8). Bu kriterler, 2009 yılında son halini almış ve SpA'ler, tutulumun baskınlığına göre aksiyal ve periferik SpA olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılmaya başlanmıştır (9).

ASAS 2009 Aksiyel Spondiloartrit (AxSpA) Sınıflama Kriterleri

ASAS 2009 AxSpA sınıflama kriterleri, 45 yaşından önce başlayan ve en az 3 aydır devam eden kronik bel ağrısı bulunan olgularda uygulanmaktadır. Bu kriterlere göre, aksiyel SpA tanısı için iki alternatif yol tanımlanmıştır (9):

- **Görüntüleme kolu:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya direkt grafide sakroiliit varlığının gösterilmesi ve buna ek olarak en az bir SpA özelliğinin bulunması gerekir.
- **HLA-B27 kolu:** HLA-B27 pozitifliği ve buna ek olarak en az iki SpA özelliğinin bulunması gerekir.

SpA özellikleri arasında; inflamatuvar tip bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt, ailede SpA öyküsü, HLA-B27 pozitifliği ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği yer almaktadır.

Bu kriterler sayesinde, yalnızca radyografik sakroiliit gelişen olgular değil, MRG ile erken dönemde tespit edilen nr-AxSpA hastaları da tanı kapsamına alınabilmektedir.

ASAS 2011 Periferik Spondiloartrit (pSpA) Sınıflama Kriterleri

ASAS 2011 kriterleri, periferik artrit, entezit veya daktilit ile başvuran olgularda SpA tanımlamasını amaçlamaktadır. Tanı için iki alternatif yol tanımlanmıştır (10):

- En az bir SpA özelliği (örneğin psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, HLA-B27 pozitifliği, sakroiliit veya SpA aile öyküsü) varlığı, veya
- HLA-B27 pozitifliği veya görüntüleme ile saptanmış sakroiliit bulgusunun varlığı.

SpA'ye özgü diğer özellikler arasında asimetrik alt ekstremite artrit, entezit (özellikle topuk yerleşimli), daktilit, iyi NSAİİ yanıtı, inflamatuvar bel ağrısı ve akut faz reaktanlarında artış (CRP, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı) yer almaktadır.

2.2. Aksiyal Spondiloartrit Tanımı

Aksiyal spondiloartrit (AxSpA), esas olarak aksiyal iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Güncel olarak 2009 yılında belirlenen ASAS sınıflandırma kriterlerine göre, hastalık radyografik tutulum durumuna göre iki alt gruba ayrılmaktadır: radyografik aksiyal spondiloartrit (yani AS) ve nr-AxSpA. AS terimi genellikle radyografik tutulum gösteren olgular için kullanılmakla birlikte, tıbbi açıdan ayırt edici bir neden olmadıkça her iki form için de "aksiyel spondiloartrit" ifadesinin tercih edilmesi önerilmektedir (11, 12).

ASAS kriterlerine göre, 45 yaş öncesinde başlayan ve üç aydan uzun süredir devam eden inflamatuvar nitelikte bel ağrısı olan bir hastada, direkt grafi ya da MRG'de sakroiliit varlığına ek olarak en az bir SpA özelliği bulunması durumunda veya HLA-B27 pozitifliğine ek olarak en az iki SpA bulgusunun bulunması halinde AxSpA olarak sınıflandırılmaktadır. SpA özellikleri arasında inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), NSAİİ iyi klinik yanıt, SpA için aile öyküsü, HLA-B27 pozitifliği ve yüksek CRP düzeyi yer almaktadır. Görüntüleme açısından sakroiliit, mNY'ne göre bilateral evre 2 veya unilateral evre 3-4 düzeyinde SİE tutulumu ya da MR görüntülemesinde SpA'ya özgü sakroiliit bulgularının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır (13). Görüntülemesinde AS kriterlerini karşılamayan olgular 'nr-AxSpA' olarak sınıflandırılmaktadırlar

Tablo 1. ASAS 2009 Aksiyel Spondiloartrit (AxSpA) sınıflama kriterleri

Hasta seçimi için ön koşul	45 yaşından önce başlayan ve en az 3 aydır süren kronik bel ağrısı
Tanı için iki alternatif yol	A. Görüntüleme kolu: MRG veya direkt grafide sakroiliit varlığı ve en az 1 SpA özelliği bulunması. B. HLA-B27 kolu: HLA-B27 pozitifliği ve en az 2 SpA özelliği bulunması.
SpA özellikleri	- İnflamatuvar bel ağrısı - Artrit - Entezit (topuk yerleşimli) - Üveit - Daktilit - Psöriyazis - İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn veya Ülseratif kolit) - İyi NSAİİ yanıtı - Ailede SpA öyküsü - HLA-B27 pozitifliği - Yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi

2.3. Aksiyel Spondiloartrit Epidemiyolojisi

AS prevalansı %0,5 olup erkek/kadın oranı yaklaşık 2-3:1 iken, nr-AxSpA prevalansı %%0,32-%1,4 olup her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir. AxSpA sıklıkla yaşamın üçüncü dekadında başlamaktadır. HLA-B27 pozitif bireylerde hastalık genellikle negatif olanlara göre yaklaşık beş yıl daha erken ortaya çıkmaktadır daha çok radyolojik formlara dayanmaktadır. Bir toplumda SpA prevalansı, o toplumdaki HLA-B27 pozitifliliğiyle doğrudan ilişkilidir (11).

2009-2010 yıllarında gerçekleştirilen ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) verilerine göre, AxSpA'nın toplam prevalansı %1,0 civarında olup, bunun %0,5'ini AS, kalan %0,5'ini ise nr-AxSpA oluşturmaktadır. HLA-B27 taşıyıcılığı Japonya'da %1'in altında, Afrika kökenli Amerikalılarda %3,

Batı Avrupa'da %8, İskandinav ülkelerinde ise %10-16 arasında değişmektedir. Bu nedenle, AxSpA Japon ve Afrika kökenli bireylerde daha nadir görülürken, İskandinav ve Doğu Sibiryaya popülasyonlarında %2-3'e kadar yükselmektedir. Aile öyküsünün olması, hastalık gelişim riskini belirgin şekilde artırmaktadır (14-16). Türkiye'de 2008 yılında yürütülen bir prevalans çalışmasında, radyografik aksiyal spondiloartrit %0,49 genel SpA prevalansı ise %1,05 olarak bildirilmiştir. Literatür taramaları, farklı metodolojik yaklaşımlar ve çalışma tasarımlarının, aynı coğrafyada bile prevalans oranlarında değişikliğe yol açtığını göstermektedir (16).

2.4. Aksiyal Spondiloartrit Etiyopatogenezi

AS'nin etiopatogenezi multifaktöryel olup genetik faktörler, epigenetik faktörler ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Romatolojik hastalıklar içerisinde AS, genetik faktörlerin en kuvvetli rol oynadığı hastalıklardan birisidir. Çevresel faktörlerden de en önemlisi ise mekanik stres ve disbiyozisdir.

2.4.1. Genetik Faktörler

SpA'ların etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, genetik faktörlerin belirgin rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan ikiz çalışmaları, hastalığın gelişiminde kalıtımın %90'ın üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Monozigotik ikizlerde hastalık konkordansı %50–75 iken, dizigotik ikizlerde konkordans %15 civarındadır. Bu bulgular, ailesel kümelenmenin genetik yakınlıkla güçlü bir ilişki içinde olduğunu desteklemektedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), AS ile ilişkili çok sayıda genetik varyant tanımlamıştır. Bu çalışmalarda genetik riskin %20,44'ünün başta HLA-B27 olmak üzere MHC varyantlarıyla; %7,38'inin ise MHC dışı genetik varyantlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Geri kalan %72'lik kısmın ise halen tanımlanamadığı bildirilmektedir. AS olgularının %85–90'ında HLA-B27 pozitifdir (11).

HLA-B27, hücre içi proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan peptitleri β 2-mikroglobulin ile birlikte bağlayarak üçlü bir kompleks oluşturur ve bu kompleks antijen sunan hücrelerin yüzeyinde sitotoksik T lenfositlere sunulur. HLA-B27

molekülünde yer alan B cebi, artritogenik peptitler için özgül bir bağlanma bölgesine sahiptir. Bu yapı, AxSpA gelişimiyle yakından ilişkili temel genetik faktörlerden biridir. AS hastalarının yaklaşık %90'ından fazlası bu genetik aleli taşımaktadır (17).

HLA-B27'nin hastalık patogenezinin nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak için farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. En çok kabul gören modeller arasında artritogenik peptit hipotezi, yanlış katlanma (misfolding) hipotezi ve homodimer hipotezi yer almaktadır. Artritogenik peptit hipotezine göre, HLA-B27'nin otoimmün T-hücre yanıtını tetikleyen kendi peptitlerini sunduğu düşünülmektedir (18). Yanlış katlanma hipotezine göre, HLA-B27'nin endoplazmik retikulumda yanlış katlanması sonucu stres yanıtı ve sitokin salınımı gelişir (19). Homodimer hipotezinde ise, HLA-B27 ağır zincirlerinin yüzeyde homodimer oluşturmasının doğal öldürücü (NK) hücreler ve T-lenfositlerle anormal etkileşime yol açtığı ileri sürülmektedir (20).

Bununla birlikte, HLA-B27 pozitif bireylerin yalnızca %5-7'sinde AS gelişmektedir (21). Sağlıklı Türk toplumunda HLA-B27 sıklığı ise %4,5'tir (22). HLA-B27 ailesi, 328 farklı alel ve 231 protein alt tipinden oluşan yüksek düzeyde polimorfik bir yapıya sahiptir. Bunlar arasında HLA-B27:05 en yaygın ve atasal alt tiptir; tüm ırklarda görülmekte ve AS ile güçlü ilişkisi bulunmaktadır. Belirli HLA-B27 alt tiplerinin periferik eklem tutulumu ve üveit gibi bazı klinik bulguların gelişme olasılığını artırdığı bildirilmiştir (15).

HLA-B27'den sonra AxSpA gelişiminde en önemli genetik risk faktörleri, endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidazlar 1 ve 2 (ERAP-1 ve ERAP-2)'dir.

Bu enzimler, endoplazmik retikulumda antijenik peptitlerin işlenmesinden ve MHC sınıf I moleküllerine uygun hale getirilmesinden sorumludur. ERAP-1, HLA-B27 tarafından sunulacak peptitlerin uzunluğunu düzenleyerek antijen sunumunu etkilerken; ERAP-2, benzer biçimde peptit işlenmesinde tamamlayıcı fonksiyon görür. Genetik çalışmalar, ERAP-1 polimorfizmlerinin yalnızca HLA-B27 pozitif bireylerde hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir; bu da HLA-B27'nin sunduğu peptitlerin AS patogenezindeki rolünü desteklemektedir (11, 23).

AxSpA olgularında %15-20 oranında inflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis veya reaktif artrit birlikteliği görülmektedir. Bu durum, mukozal ve dermal bariyerlerin bozulması sonrasında immün sistemin mikroorganizmalarla karşılaşmasının patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11, 23, 24).

Günümüzde, ERAP-1 ve ERAP-2 genlerinin, aksiyal SpA dışında PsA, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da rol oynadığı bilinmektedir (5).

Üçüncü önemli genetik risk faktörü interlökin-23 (IL-23) yolağıdır. IL-23 reseptörü (IL23R) genindeki polimorfizmler, Th17 hücre aktivasyonunu artırarak proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-17A ve TNF- α) aşırı üretimine neden olur. Bu yolak, sadece aksiyal SpA değil, aynı zamanda psöriyazis, inflamatuvar barsak hastalığı ve reaktif artrit gibi diğer SpA alt tiplerinde de hastalıkla ilişkilidir (25).

Bunlara ek olarak, HLA-DRB1 allelleri periferik artrit gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.

Bu gen, antijen sunumunda MHC sınıf II yolunu etkileyerek periferik eklem tutulumuna yatkınlığı artırabilir (26). Çeşitli genetik çalışmalarda RUNX3, TBX21 (T-bet) ve IL7R gibi transkripsiyonel düzenleyici ve T-hücre farklılaşmasını etkileyen genlerin AxSpA için anlamlı olduğu bildirilmiştir (27). Ayrıca, genetik taramalarda sitokin reseptörleri ve bağışıklık düzenlenmesinde rol alan IL6R ve TYK2 gibi bölgeler, omurga tutulumlu SpA'larda risk artışıyla ilişkilendirilmiştir (28). Genom genişliği ilişki (GWAS) analizleri, AxSpA'da HLA sınıf I dışı altmıştan fazla yeni genetik risk lokusunu tanımlamış olup, bunların çoğu bağışıklık sistemi, kemik yeniden şekillenmesi ve inflamasyon yollarına dahil genleri içermektedir (28).

2.4.2. Çevresel Faktörler

AxSpA'nın gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etkenler de önemli rol oynar. Enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler, sigara kullanımı ve mekanik stres gibi faktörler hastalığın başlamasında veya alevlenmesinde etkili olabilir. Bu çevresel uyarılar, immün sistemi aktive ederek inflamatuvar yanıtın artmasına ve özellikle entezis bölgelerinde inflamasyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Ayrıca gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal dengenin bozulması (disbiyozis), mukozal bağışıklık yanıtını değiştirerek aksiyal inflamasyonun sürmesine zemin hazırlayabilir (29).

Disbiyozis

Disbiyozis, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota dengesinin bozulması sonucu konakçı ile mikroorganizmalar arasındaki simbiyotik ilişkinin zarar görmesi

olarak tanımlanır. Normal bağırsak mikrobiyotası, immün toleransın sağlanması ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Ancak bu denge bozulduğunda, özellikle mikrobiyota çeşitliliğinin azalması, mukozal bariyer bütünlüğünün zayıflamasına ve sistemik inflamatuvar yanıtın artmasına yol açabilir. Örneğin, AS hastalarında mikrobiyota çeşitliliğinde anlamlı azalma saptanmıştır (30). Ayrıca, disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının, entezit hedef dokularda immün hücre aktivasyonunu ve sitokin üretimini tetikleyerek hastalığın patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (31).

Mekanik stres

Mekanik stres, entezis bölgelerinde (tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu alanlar) tekrarlayıcı mikrotravmalara yol açarak inflamatuvar yanıtı tetikleyen önemli bir çevresel faktördür. Entezitlerin yoğun mekanik yüklenmeye maruz kaldığı bölgelerde inflamasyonun daha belirgin olduğu; özellikle obez bireylerde artan aksiyel yüklenmenin hastalığın daha ağır seyretmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (32, 33). Mekanik stres sonucu ortaya çıkan doku hasarı, lokal hücrelerde “danger signal” üretimini artırarak dendritik hücre aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α , IL-23 ve IL-17) salınımına yol açar (34). Bu süreçte, entezit bölgesinde aktive olan immün hücreler osteoproliferatif yanıtı uyarabilir ve yeni kemik oluşumunu başlatabilir. Dolayısıyla mekanik stres, hem hastalığın başlangıcında tetikleyici rol oynayabilir hem de ilerleyici yapısal değişikliklerin sürdürülmesine katkı sağlayabilir (35).

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, AS'nin gelişiminde çevresel tetikleyiciler arasında önemli bir yer tutar. Bazı bakteriyel ajanların —özellikle *Klebsiella pneumoniae* gibi gram negatif enterik bakterilerin— AS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu bakteriler, HLA-B27 molekülüne benzer antijenik yapılar taşıyarak “moleküler taklit” mekanizması aracılığıyla otoimmün yanıtı tetikleyebilir. Ayrıca gastrointestinal veya genitoüriner enfeksiyonlar sonrasında SpA benzeri tabloların ortaya çıkması, enfeksiyonların bağışıklık sisteminde kalıcı bir aktivasyona neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular enfeksiyonların genetik yatkınlığı bulunan bireylerde hastalığın başlangıcını kolaylaştırabileceğini desteklemektedir (11, 36, 37).

Sigara

Sigara kullanımı, AxSpA ve AS patogenezinde çevresel bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Sigaranın inflamatuvar süreci hem sistemik hem de lokal düzeyde etkileyerek hastalık aktivitesini artırdığı, yapısal hasarı hızlandırdığı ve tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda sigara içen AS hastalarında hastalık aktivite skorlarının (BASDAI, ASDAS) anlamlı olarak daha yüksek, fonksiyonel kapasitelerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (38).

Sigaranın, immün sistem hücrelerinde oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığı, özellikle TNF- α ve IL-17 düzeylerini yükselterek inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca sigara, HLA-B27 pozitif bireylerde inflamatuvar yanıtın şiddetini artırarak radyografik progresyonu hızlandırabilir. Bu etki, özellikle servikal ve torakal vertebra düzeyinde yeni kemik oluşumu ve sindesmojit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (39).

Bununla birlikte, sigara içimi biyolojik ajanlara verilen tedavi yanıtını da azaltabilmektedir. Özellikle TNF inhibitörleri kullanan hastalarda sigara, serum ilaç düzeylerinde azalma ve tedavi başarısızlığıyla ilişkilendirilmiştir (40). Literatürde sigara kullanımının AxSpA'lı bireylerde hastalık aktivitesi, radyografik progresyon ve fonksiyonel kayıplarla ilişkili olduğu; ayrıca yapısal hasarın ilerlemesini hızlandırdığı bildirilmektedir (41, 42).

Elementel Dengesizlik

AS'nin etiyopatogenezinde çevresel faktörlerden biri olarak elementel dengesizliklerin önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Kemik ve eklem sistemi, vücuttaki biyoelementlerin uzun süreli birikimine duyarlı olduğundan, ağır metaller ve iz elementlerdeki değişimler hastalık gelişimini etkileyebilmektedir (43-47). Kalsiyum, inflamatuvar süreçlerde ikincil haberci olarak görev yapar ve anormal ekstraselüler birikimi, tendon ve bağ dokularında ektopik kalsifikasyona yol açabilir. Ayrıca, barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kalsiyum emilimini azaltarak bu elementin metabolizmasını etkileyebildiği gösterilmiştir (48, 49).

Magnezyum, kemik mineralizasyonu ve kalsiyumun biyolojik kullanımı açısından kritik bir element olup, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) düzeylerini azaltarak immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Serum magnezyum düzeylerinin azaldığı, bu durumun inflamatuvar yanıtı güçlendirebildiği bildirilmiştir

(50-53). Selenyum ise glutasyon peroksidaz enziminin kofaktörü olarak oksidatif stresin kontrolünde görev yapar; eksikliğinde antioksidan savunmanın zayıfladığı ve inflamasyonun şiddetlendiği belirtilmiştir (54, 55). Ayrıca selenyum, matriks metalloproteinaz aktivitesini baskılayarak kırıkta yıkımını sınırlayabilir ve doku bütünlüğünü koruyabilir (56-58).

Çinko, süperoksit dismutaz enzim aktivitesi için gerekli temel bir elementtir. Eksikliğinde antioksidan savunmanın zayıfladığı, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-8, TNF- α) arttığı ve Th17/Treg dengesinin bozulduğu gösterilmiştir (59, 60). Bunun yanı sıra kadmiyum, kurşun ve vanadyum gibi ağır metallerin, çinko metabolizmasını bozarak oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri tetiklediği bildirilmektedir (61).

Sonuç olarak, kalsiyum, magnezyum, selenyum ve çinko gibi biyoelementlerdeki dengesizliklerin yanı sıra ağır metallerin maruziyetinin, oksidatif stresin artışı ve kemik mineralizasyonunun bozulması yoluyla Radyolojik değerlendirilmeye AS patogenezi içinde rol oynadığı düşünülmektedir (62).

2.4.3. Epigenetik Faktörler

Epigenetik mekanizmalar, genetik dizilimde bir değişiklik olmadan gen ekspresyonunun kalıcı şekilde düzenlenmesini sağlar. Bu mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar öne çıkar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AS hastalarında özellikle inflamasyonla ilişkili genlerde hipometilasyon saptanmış, ayrıca bazı mikroRNA'ların (örneğin miR-29, miR-146a) ekspresyon düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin, TNF- α ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak hastalığın kronik inflamatuvar sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (63-65).

2.5. Ankilozan Spondilit İmmünopatogenezi

AS'nin immünopatogenezi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün sistem arasındaki karmaşık etkileşimlerle şekillenir. Hastalığın gelişiminde en güçlü genetik belirleyici HLA-B27'dir. HLA-B27'nin yanlış katlanması sonucu endoplazmik retikulum stresinin artması, "unfolded protein response (UPR)"

mekanizmasını aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-23 ve TNF- α) üretimini tetikler (66, 67).

IL-23/IL-17 aksı, AS patogenezinin merkezinde yer alır. IL-23, entezis ve çevresindeki doğal bağışıklık hücrelerini ($\gamma\delta$ T hücreleri, innate-like T cells, ILC3) aktive ederek IL-17 ve IL-22 salınımını artırır. Bu sitokinler hem inflamasyonu sürdürür hem de osteoblast aktivasyonunu uyararak patolojik yeni kemik oluşumuna katkıda bulunur (68, 69). Ayrıca TNF- α , makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salınarak sinovyumda ve entezis bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonunu güçlendirir. TNF inhibitörlerinin klinik etkinliği, bu sitokinin hastalık sürecindeki merkezi rolünü doğrulamaktadır (70).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası bozukluğu (disbiyozis) ile mukozal immün yanıtın aktivasyonu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. HLA-B27-pozitif bireylerde bağırsak bariyerinin bozulması, bakteriyel antijenlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve entezislerde immün yanıtın tetiklenmesine neden olabilir (71). Böylece bağırsak-eklem eksenini kavramı, AS'nin sadece eklemle sınırlı olmayan sistemik bir immün hastalık olduğunu desteklemektedir.

Hastalığın temel patofizyolojik süreçleri arasında aksiyal inflamasyon, kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu yer almaktadır. Yeni kemik oluşumu, sindesmotitlerin gelişmesiyle birlikte ilerleyerek yapısal hasara yol açmaktadır (72). Bu süreci yöneten mekanizmalar henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. TNF- α ve IL-23/IL-17 eksenleri, AxSpA'deki başlıca inflamatuvar temel sitokin yolları olarak belirlenmiştir. TNF inhibitörlerinin klinik etkinliği, TNF- α 'nın hastalıkta temel rol oynadığını göstermektedir. Son yıllarda IL-17 inhibitörlerinin de etkinliği kanıtlanmış, ancak IL-23 inhibitörlerinin aksiyal semptomlar üzerinde etkisiz olduğu görülmüştür. Bu durum, IL-17 üretiminin IL-23'ten bağımsız da gerçekleşebileceğini ve TH17 dışındaki hücrelerin (örneğin Tip 3 doğuştan lenfoid hücreler) IL-17 üretiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. TNF- α ve IL-17, osteoklast-osteoblast etkileşimini değiştirerek kemik yıkımına neden olmaktadır. Ancak osteoklast aktivitesi baskın değilse, bu sitokinler yeni kemik oluşumunu da tetikleyebilmektedir. Bu durum, söz konusu sitokinlerin inhibisyonunun hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabileceğini düşündürmektedir (73).

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Aksiyel Tutulum

İnflamasyon AxSpA'de, genellikle SİE'ler, omurlar ve entezis bölgelerinde, kıkırdak ve kemik arasındaki mekanik temas noktalarında gelişmektedir. Bu inflamatuvar süreç, yalnızca dokularda hasara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda yeni kemik oluşumu, kıkırdak füzyonu ve ankiloz ile de sonuçlanabilir (14). Klinik tablo çoğunlukla üç aydan uzun süredir devam eden inflamatuvar nitelikte, sıklıkla günlük yaşanan bel ağrısı ve sabah tutukluğu şeklinde ortaya çıkar. Ancak hastalığın aksiyal iskeletin herhangi bir segmentini etkileyebileceği unutulmamalıdır. İnflamatuvar bel ağrısı genellikle sinsi başlangıçlıdır; gecenin ilerleyen saatlerinde ve sabahları şiddetlenir, hareketle azalırken, istirahatle kötüleşme eğilimindedir. Bu ağrının NSAİİ'ye olumlu yanıt vermesi tipiktir (14).

İnflamatuvar bel ağrısı, AxSpA'nın en karakteristik bulgularından biri olup ilk kez 1949 yılında Hart ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (74). Bu semptomun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, zaman içinde farklı araştırmacılar tarafından çeşitli tanımlama kriterleri geliştirilmiştir. 1977'de Calin ve arkadaşları, inflamatuvar bel ağrısını tanımlamaya yönelik ilk klinik kriterleri önermiştir (75). Ardından 1984 yılında mNY (76), 2006 yılında Berlin kriterleri (77) ve son olarak 2009 yılında ASAS tarafından inflamatuvar bel ağrısına ilişkin sınıflama kriterleri tanımlanmıştır (9, 78). Günümüzde en yaygın olarak Berlin ve ASAS kriterleri kullanılmaktadır. Berlin kriterlerine göre sabah tutukluğunun 30 dakikadan uzun sürmesi, egzersizle rahatlama, ağrı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyanma ve gezici kalça ağrısından en az üçünün bulunması inflamatuvar bel ağrısı lehine değerlendirilir. ASAS kriterlerinde ise 40 yaş öncesinde başlayan, sinsi karakterde ilerleyen, egzersizle rahatlayan, istirahatle gerilemeyen ve gece ağrısı oluşturan semptomlardan en az dördünün varlığı tanı için yeterli kabul edilmektedir (9).

Her ne kadar inflamatuvar bel ağrısı AxSpA'nın temel belirtisi olarak bilinse de, bu semptom tüm hastalarda görülmeyebilir. Yaklaşık üçte bir oranındaki hasta başlangıçta mekanik bel ağrısı ile başvurmaktadır. Ayrıca entezit ve sinovit gibi aksiyal inflamasyon süreçleri, zamanla geri dönüşü olmayan yapısal hasarlara yol açarak omurga hareketliliğini belirgin şekilde kısıtlayabilir (73).

2.6.2. Periferik Eklem Tutulumu

Periferik artrit, AxSpA'lı hastaların yaklaşık %30'unda görülmekte olup, genellikle asimetrik oligoartrit veya monoartrit şeklinde ortaya çıkar ve alt ekstremitedeki büyük eklemleri (özellikle diz, ayak bileği ve kalça) tutma eğilimindedir. Simetrik poliartrit daha nadir olup genellikle hastalığın ileri evrelerinde izlenir. Kalça ve omuz eklemi tutulumu ortalama %20 oranında görülür ve özellikle kalça tutulumu kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (14). Bu hastalarda kalça ya da diz artrit, ciddi eklem yıkımı oluşturarak cerrahi müdahale ve protez ihtiyacına neden olabilmektedir.

2.6.3. Entezit

Entezit, AxSpA'lı bireylerde %25–40 oranında görülebilen yaygın bir bulgudur (79). Bu tutulum genellikle ağrı, sabah tutukluğu ve entezis bölgelerinde hassasiyet şeklinde kendini gösterir. En sık etkilenen bölgeler arasında Aşil tendonu, plantar fasya, patellar tendon ve kostosternal eklemler yer alır. Ayrıca kostovertebral ve manubriosternal eklemlerde görülen sinovit ile birlikte aksiyel entezit de sık olarak izlenir ve çoğu zaman atipik göğüs ya da sırt ağrısına neden olabilir (80). El veya ayak parmaklarında gelişen entezit, sinovit ve tenosinovit birlikteliği sonucunda, parmakların sosis benzeri şişmesiyle karakterize daktilit (sosis parmak) tablosu ortaya çıkar. Daktilit, AxSpA'nın özgün klinik bulgularından biridir ve hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (81).

Entezit, tendon, ligament veya eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgede gelişen inflamatuvar süreçtir ve SpA grubundaki hastalıkların ayırt edici bulgularından biridir. Mekanik stresin yoğun olduğu bu bölgelerde tekrarlayıcı mikrotravmalar, immün sistemin aktive olmasına ve lokal inflamasyonun gelişmesine yol açar (82). Bu süreçte TNF- α , IL-23 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler etkin rol oynar.

En sık etkilenen bölgeler arasında Aşil tendonu, plantar fasya, patellar tendon ve kostosternal eklemler yer alır. Klinik olarak entezit, lokal ağrı, hassasiyet, sabah tutukluğu ve hareketle artan ağrı ile kendini gösterir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme, entezit varlığını değerlendirmede en duyarlı yöntemlerdir (83).

Entezit, AxSpA'da hastalık aktivitesinin ve prognozun önemli bir göstergesidir. Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) gibi skorlamalar, hem klinik değerlendirmede hem de tedavi yanıtının izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (84).

2.6.4. Eklem Dışı Bulgular

Aksiyal spondiloartritli (AxSpA) hastalarda, eklem dışı bulgular sık görülür. En yaygın görülen ekstraartiküler belirtiler arasında İBH, psöriazis ve üveit yer alır. Bunlara ek olarak, hastalarda kemik yapılar, solunum, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve sinir sistemi gibi çeşitli organlarda komplikasyonlar da gelişebilir (85).

Üveit

Göz tutulumu genellikle üvea tabakası ile sınırlıdır ve çoğunlukla tek taraflı olarak seyreder. Olguların yaklaşık %90'ında anterior tipte, akut başlangıçlı iridosiklit şeklinde ortaya çıkar. Üveit gelişimi ile HLA-B27 pozitifliği arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Tüm AxSpA hastalarının yaklaşık %25-30'unda üveit gözlenmekte olup, bu durum en sık rastlanan eklem dışı bulgudur. Tipik olarak prodromal bir dönemden sonra bulanık görme, ışığa hassasiyet, sulanma, gözde ağrı ve kızarıklık gibi belirtilerle kendini gösterir. Göz tutulumu sıklıkla bir gözle sınırlı olmakla birlikte, zamanla karşı göze geçiş gösterebilir. Uygun tedavi ile genellikle 2-3 ay içinde kalıcı görme kaybı olmaksızın düzeler; ancak tedavinin yetersiz ya da aşırı uygulanması halinde hipopyon, sineşi, glokom ve katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir. Görme keskinliğinde kalıcı azalma genellikle beklenen bir sonuç değildir (86, 87).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Romatizmal hastalıklar ile gastrointestinal inflamasyon arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. SpA'ların patogeneğinde barsak iltihabının rol oynadığı düşünülmektedir. AxSpA hastalarının %5-10'unda uzun süreli takiplerinde Crohn hastalığı (CH) veya ülseratif kolit (ÜK) gelişebilir. AS'li hastalarda yapılan ileokolonoskopik değerlendirmelerde, subklinik düzeyde barsak inflamasyonu %25-49 oranında saptanmıştır. Barsak biyopsilerinde mikroskopik düzeyde inflamatuvar değişiklikler %50-60'a varan oranlarda görülmekte olup, makroskopik bulgulara kıyasla daha yaygındır. Bu durum, barsak inflamasyonu ile AS arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymaktadır. Subklinik barsak iltihabı, omurga iltihabının şiddeti ile ilişkili

bulunmuştur. Ayrıca bu mikroskobik inflamasyon; genç yaş, erkek cinsiyet, erken başlangıç, yüksek hastalık aktivitesi, radyografik sakroiliit ve omurga hareket kısıtlılığı gibi özelliklerle de ilişkilendirilmiştir. Hem AS hem de İBH hastalarında barsak geçirgenliğinin arttığı rapor edilmiştir (88-90).

Psöriazis

Psöriazis, %0,6–4,8 arasında değişen prevalansa sahip olan en yaygın kronik inflamatuvar dermatolojik hastalıklardan biridir. Genellikle diz, dirsek, göbek çevresi, saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanı gibi bölgelerde, eritemli ve skuamlı plaklar şeklinde görülür. Psöriazis, AxSpA'da sık (%10–25) ve erken dönemde görülebilen bir ekstraartiküler belirtidir. AS hastalarında en sık karşılaşılan form plak tipi psöriazistir (%60) ve saçlı deri tutulumu %65 oranında gözlenmektedir. Bunun yanı sıra palmoplantar püstüler psöriazis (%20,2) ve tırnak tutulumları (%19,1) da yaygındır. Psöriazisli bireylerin yaklaşık %5'inde SİE ve omurga tutulumu mevcuttur. Bu hastalarda periferik eklem tutulumu daha yaygın izlenmektedir. Psöriazis ile ilişkili aksiyal tutulumun, primer AS ya da İBH ile ilişkili olgulardan daha kötü seyirli olabileceği bilinmektedir (91).

Diğer Ekstraartiküler Bulgular

Kemik Tutulumu ve Osteoporoz: AS hastalarında yaygın kemik kaybı sık görülmekte olup, bu durum genellikle hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar ve çoğunlukla aksiyal iskeleti etkiler. İleri evrelerde osteoporozla bağlı kırıklar daha nadirdir ancak geliştiğinde ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturur.

Kardiyovasküler Sistem: AS hastalarının %10–30'unda kardiyak tutulum bildirilmiştir. En sık görülen bulgular aort kapak patolojileri (özellikle aort yetmezliği), iletim sistemi bozuklukları (AV bloklar, dal blokları, interventriküler iletim bozuklukları) ve kardiyomiopatilerdir. Aort yetersizliği %6–10 prevalansla öne çıkar. Diyastolik veya sistolik disfonksiyon, kalp yetmezliği riskini artırır. Bu nedenle, kardiyovasküler olaylar AS hastalarında yaşam süresini olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür (87).

Pulmoner Tutulum: Akciğer tutulumları, AS'nin iyi bilinen komorbiditeleri arasında yer alır ve hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), apikal fibroz, sekonder enfeksiyonlara bağlı miçetoma oluşumu, amfizem, bronşektazi, göğüs duvarı hareket kısıtlılığına bağlı ventilasyon

bozuklukları ve uyku apnesi gibi geniş bir spektrumu kapsar. Görüntüleme çalışmaları, semptomatik olmayan erken dönem hastalarda bile %61 oranında parankimal anormallik tespit edildiğini göstermektedir. Apikal fibrozis, özellikle uzun süredir devam eden hastalıkta sık karşılaşılan bir komplikasyondur ve çoğu zaman kistik değişikliklerle birlikte. Parankim tutulumu ile birlikte göğüs kafesinin rijiditesi, restriktif solunum yetmezliğine yol açabilir (85).

Renal Tutulum: Böbrek tutulumu, nadir ancak ciddi bir komplikasyon olup, mikroskopik hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom ya da son dönem böbrek yetmezliği şeklinde ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda en sık etiyolojik nedenlerin AA tipi amiloidoz (%62) ve IgA nefropatisi (%30) olduğu gösterilmiştir. Özellikle uzun süreli, aktif seyirli, ileri yaş hastalarda AA amiloidoz daha sık gözlenmektedir. Daha nadir olarak mezangioproliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz ve fokal proliferatif glomerülonefrit bildirilmiştir. Ayrıca tedavide kullanılan NSAİİ'lara bağlı gelişen nefrotoksisite de renal disfonksiyonun bir başka nedenidir (85, 87).

Nörolojik Tutulum: AS hastaları, omurga kırıkları ve spinal kord hasarı açısından artmış risk taşırlar. Özellikle alt servikal vertebra düzeyinde kırıklar sık görülür. AAS, omurilik veya sinir kökü basısı, kauda ekina sendromu, transvers miyelit ve monofazik miyelopati gibi çeşitli nörolojik komplikasyonlar AS ile ilişkilidir. (87).

2.7. Anamnez ve Fizik Muayene

İç hastalıkları pratiğinde anamnez ve fizik muayene, hastalıklara tanı koyma sürecinin ilk ve en kritik basamağını oluşturur. Özellikle bel ve/veya sırt ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda; ağrının süresi, sabah tutukluğu varlığı, egzersizle rahatlayıp istirahatle artıp artmadığı gibi sorular, AxSpA tanısına yönlendiren temel ipuçlarını sağlar. Ağrının inflamatuvar özellik taşıyıp taşımadığını değerlendirmek amacıyla zaman içinde çeşitli tanımlama kriterleri geliştirilmiştir. Günümüzde klinik uygulamada en sık kullanılanlar Berlin kriterleri ve ASAS tarafından tanımlanan uzman görüşüne dayalı kriterlerdir. ASAS tarafından önerilen bu kriterlerin, inflamatuvar bel ağrısının belirlenmesinde yaklaşık %80 duyarlılığa ve %74 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (92).

Tablo 2. Berlin kriterleri ve ASAS uzman kriterleri (93).

Berlin Kriterleri*	ASAS Uzman Kriterleri **
>30 dakikadan sabah tutukluğu	<40 yaş altı başlangıç
Egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma	Egzersizle düzelme
Değişken gluteal ağrı	İstirahatle düzelmeme
	Gece bel ağrısı (kalkmakla düzelme)
*Bel ağrısı 45 yaş altında başlayan ve üç aydan uzun süreli hastalarda dört kriterden ikisi olmalıdır.	
** 5 kriterden 4'ünün olması gereklidir.	

İnflamatuvar bel ağrısının varlığı dışında, hastanın ayrıntılı öyküsü alınırken artrit, entezit ve daktilit gibi periferik belirtiler ile üveit, İBH ve psöriyazis gibi ekstraartiküler tutulumlar açısından da dikkatli bir sorgulama yapılmalıdır. Ayrıca birinci ve ikinci derece akrabalarda AxSpA, psöriyazis, İBH ya da üveit öyküsünün bulunup bulunmadığı sorgulanmalı; hastanın sigara kullanımı ve diğer çevresel risk faktörleri de tanıya ulaşmada yol gösterici olabilir.

Fizik muayene, AxSpA'ten şüphelenilen hastalarda tanıyı desteklemek açısından büyük önem taşır. Muayenede eklemler artrit açısından; topuklar, kostokondral bağlantılar, *tuberositas ischiadicum* ve Aşil tendonu entezit yönünden değerlendirilmelidir. Eller ve ayaklar daktilit açısından, tırnaklar ve cilt ise psöriyazis bulguları yönünden dikkatlice incelenmelidir. SİE tutulumu açısından sakroiliak kompresyon testi tanısız destek sağlar.

Omurga hareketliliği ise fizik muayenede çeşitli testlerle değerlendirilebilir. Bunlar arasında servikal rotasyon, göğüs ekspansiyonu, Schober testi ve koronal düzlemde lateral fleksiyon ölçümü yer almaktadır (94, 95).

Modifiye Schober Testi: Hasta dik pozisyonda ayakta dururken, spina iliaka posterior superiorların arasından geçen hayali çizginin vertebra üzerindeki kesişim noktası işaretlenir. Bu noktanın 10 cm yukarısı da işaretlenerek, hastadan dizlerini bükmeden öne doğru tam fleksiyon yapması istenir. Fleksiyon sonrası iki işaret

arasındaki mesafe ölçülür. İki tekrar yapılır, en yüksek değer kaydedilir. Normal bireylerde bu farkın 4 cm ve üzerinde olması beklenir.

Lateral Fleksiyon Testi: Hastanın topukları ve sırtı duvara temas eder pozisyondayken uyluk üzerine bir işaret konur. Hasta, dizlerini ve omurgasını sabit tutarak yanal fleksiyon yapar ve yeni temas noktası işaretlenerek aradaki mesafe ölçülür. Bu test sağ ve sol olmak üzere iki taraflı yapılır; her iki ölçümün ortalaması alınır.

Oksiput-Duvar ve Tragus-Duvar Mesafesi: Hasta, sırtı, topukları ve başı duvara tam temas edecek şekilde durur. Oksiput-duvar ve tragus-duvar arasındaki mesafeler ölçülür. Bu ölçümler, özellikle kifozun varlığını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Kifoz bulunmayan bireylerde tragus-duvar mesafesinin 15 cm'den az olması beklenir.

Göğüs Ekspansiyonu Ölçümü: Hasta ellerini başının arkasına alarak dik durur. Dördüncü interkostal aralık seviyesinde maksimum inspirasyon ve ekspirasyon sonrası göğüs çevresi ölçülür ve bu iki değer arasındaki fark hesaplanır. Normalde bu farkın 5 cm ve üzerinde olması beklenir.

Servikal Rotasyon Ölçümü: Hasta dik şekilde sandalyede oturur, ellerini dizlerinin üzerine yerleştirir. Gonyometre burun hizasından başın üst kısmına konumlandırılır. Hastadan boynunu maksimum sola döndürmesi istenir ve gonyometre yardımıyla sagittal düzlem ile yeni baş pozisyonu arasındaki açı ölçülür. İşlem her iki tarafa iki kez uygulanır ve en iyi ölçümler kaydedilir; sol ve sağ rotasyon ortalaması derece cinsinden hesaplanır.

İntermalleolar Mesafe Ölçümü: Hasta, bacakları açık ve dizleri düz bir şekilde yere oturur, ayak parmakları yukarı bakacak pozisyonda tutulur. Bu pozisyonda, medial malleollar arasındaki mesafe ölçülür. Alternatif olarak hasta ayakta dururken bacaklarını açabildiği kadar açar ve yine aynı şekilde ölçüm yapılabilir; ancak tercih edilen yöntem oturarak yapılan ölçümdür.

Tüm bu ölçümler, sağlıklı bireyler arasında da önemli bireysel farklılıklar gösterebileceği için, tanı koydurucu olmaktan çok destekleyici niteliktedir. Bu nedenle, hastaların her değerlendirmede yeniden muayene edilerek değişimlerin izlenmesi önem taşımaktadır (93, 96).

2.8. Laboratuvar Bulguları

Aksiyel spondiloartrit (AxSpA) için özgül bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, HLA-B27 antijeninin pozitif olması tanıya önemli ölçüde destek sağlar. AxSpA şüphesi bulunan bireylerde inflamasyonun laboratuvar göstergesi olarak ESH ve CRP düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Ancak ilk başvuru sırasında hastaların yaklaşık %50'sinde akut faz reaktanlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (97).

Akut faz yanıtları (ESH ve CRP) inflamatuvar yanıtı yansıtırsa da, birçok farklı inflamatuvar hastalıkta da yükselebileceğinden, tanı koydurucu özellikleri sınırlı ve spesifiteleri düşüktür. Bununla birlikte, akut faz yanıtları yüksek olan hastalarda hastalık aktivitesi ve yapısal progresyonun daha hızlı seyrettiği gösterilmiştir (95, 97).

2.9. Görüntüleme Yöntemleri

2.9.1. Konvansiyonel Radyografi (CR)

AxSpA'ten şüphelenilen hastalarda ilk tercih edilen ve altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemi, omurga ve SİE'lerin konvansiyonel radyografi (CR) ile değerlendirilmesidir. Bu yöntemle omurga, SİE'ler ve periferik eklemler görüntülenebilir. SİE'ler genellikle anteroposterior (AP), oblik ve Ferguson projeksiyonları kullanılarak değerlendirilir. Birçok vakada, pelvisin AP grafisi sakroiliit tanısını koymak için yeterlidir ve ileri görüntüleme gereksinimi ortadan kalkar. ASAS, SpA şüphesi olan bireylerde ilk aşamada tüm pelvisin CR ile görüntülenmesini önermektedir.

Bununla birlikte, hastalığın erken evresinde aktif inflamasyonu saptama kapasitesinin düşük olması ve başlangıç evresindeki sakroiliiti belirleyememesi, CR'nin temel sınırlılığıdır. Yapılan prospektif çalışmalar, hastaların yalnızca %10–15'inde iki yıl içinde, %40'ında beş yıl içinde ve %60'ında on yıl içinde radyografik sakroiliit geliştiğini göstermiştir. Ancak hastalığın ileri ve kronik evrelerinde, CR yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayarak SİE ve omurgadaki yapısal değişikliklerin uzun dönem izleminde etkili bir değerlendirme yöntemi olarak öne çıkmaktadır (98-100).

Radyografik hasarın değerlendirilmesi amacıyla AxSpA hastalarında çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. En sık başvurulan sistemler şunlardır: Bath Ankylosing Spondylitis Radiologic Index (BASRI), modifiye New York kriterleri (mNY), Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) ve modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). BASRI iki farklı versiyona sahiptir: omurga değerlendirmesine yönelik BASRI-s (spine) ve kalça değerlendirmesi için BASRI-h (hip). BASRI-total, bu iki skorlamanın ortalamasının alınmasıyla elde edilir. BASRI-s hesaplamasında, lomber omurganın anteroposterior ve lateral grafilere ile servikal omurganın yan grafisi kullanılırken; BASRI-h için her iki kalçanın değerlendirilerek ortalaması alınır (Tablo 3 ve Tablo 4) (101).

Tablo 3. BASRI skorlama sistemi (101).

BASRI-s Radyolojik Skoru
0 = normal (değişiklik yok)
1 = şüpheli (kesin bir değişiklik yok)
2 = hafif (≤ 2 vertebrada herhangi bir sayıda sindesmofit içeren veya içermeyen erozyon, kareleşme veya skleroz)
3 = orta (≥ 3 vertebrada 2 vertebrayı içeren füzyon olan ya da olmayan sindesmofit)
4 = ciddi (≥ 3 vertebra içeren füzyon)
BASRI-h Radyolojik Skoru
0 = normal (değişiklik yok)
1 = şüpheli (eklem aralığında daralma)
2 = hafif (eklem alanı daralması > 2 mm)
3 = orta (eklem daralması ≤ 2 mm ya da kemiklerin apozisyonu < 2 cm)
4 = şiddetli (kemik deformitesi ya da kemik apozisyonu ≥ 2 cm)
BASRI-s: 0–8 arası; BASRI-h: 0–12 arası puanlanır.

Tablo 4. MNY kriterlerine göre Sakroiliitin derecelendirilmesi (101).

Grade 0	Normal
Grade 1	Şüpheli değişiklik
Grade 2	Minimal değişiklik: Eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın erozyon veya sklerozlu küçük alanlar
Grade 3	Belirgin olmayan anormallik: 1 veya daha fazlasıyla birlikte orta/ileri sakroiliit: <ul style="list-style-type: none">• Erozyonlar• Skleroz• Eklem aralığında genişleme• Daralma• Kısmi ankiloz
Grade 4	Ciddi anormali: Total ankiloz

Modifiye New York (mNY) kriterlerine göre AS tanısı koyulabilmesi için, bilateral olarak evre 2 ile 4 arasında sakroiliit ya da unilateral olarak evre 3 veya 4 düzeyinde sakroiliit bulgularının radyografik olarak gösterilmesi gereklidir (99). Vertebral düzeydeki radyolojik progresyonun değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen mSASSS, C2 ile T1 ve T12 ile S1 arasındaki vertebraların her birinin ayrı ayrı skorlanmasına dayanır. Skorlama sistemi şu şekilde tanımlanmıştır: 0 puan = normal görünüm, 1 puan = erozyon ya da skleroz varlığı, 2 puan = sindesmofit, 3 puan = köprüleşmiş sindesmofit. Tüm vertebraların değerlendirilmesiyle elde edilen toplam skor 0 ile 72 arasında değişmektedir (102).

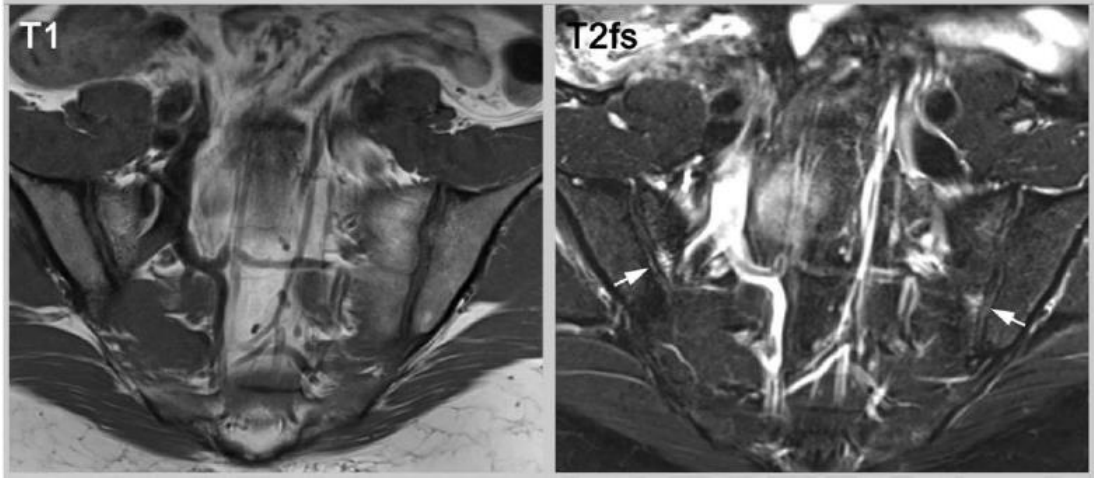
2.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Klinik değerlendirme ve CR ile SpA tanısına ulaşılamayan, ancak klinik bulgular nedeniyle hastalıktan şüphelenilen olgularda, ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak SİE'lerin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih

edilmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme sayesinde yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasından yaklaşık üç yıl önce, olguların %60'ında pozitif bulgular elde edilebilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme, farklı sekanslarda farklı patolojik bulguları gösterebilir. Özellikle yağ baskılamalı T2 ağırlıklı görüntüleme tekniklerinde—örneğin STIR (short tau inversion recovery) sekansında—kemik iliği ödemi gibi aktif inflamatuvar değişiklikler saptanabilirken; T1 ağırlıklı sekanslarda ise inflamasyon sonrası gelişen erozyonlar, skleroz, ankiloz ve yağ infiltrasyonu gibi yapısal değişiklikler gözlenebilir (Şekil 1). SİE'lerde inflamatuvar değişikliklerin MRI ile gösterilmesi, ASAS sınıflandırma kriterleri kapsamında pozitif görüntüleme bulgusu olarak kabul edilmektedir. ASAS tanımına göre, aktif sakroiliit MRI bulgusu (ASAS-pozitif MRI), subkondral alanda kemik iliği ödeminin (bone marrow edema, BME) mevcudiyetini gerektirir. Bunun yanı sıra BME'nin yerleşim yeri, büyüklüğü ve başka mekanik nedenlerle açıklanıp açıklanamayacağı gibi kriterler de göz önünde bulundurulmalıdır. Sadece entezit veya kapsülit gibi inflamatuvar bulguların varlığı, ASAS tarafından aktif sakroiliit olarak değerlendirilmemektedir (78, 98, 103).

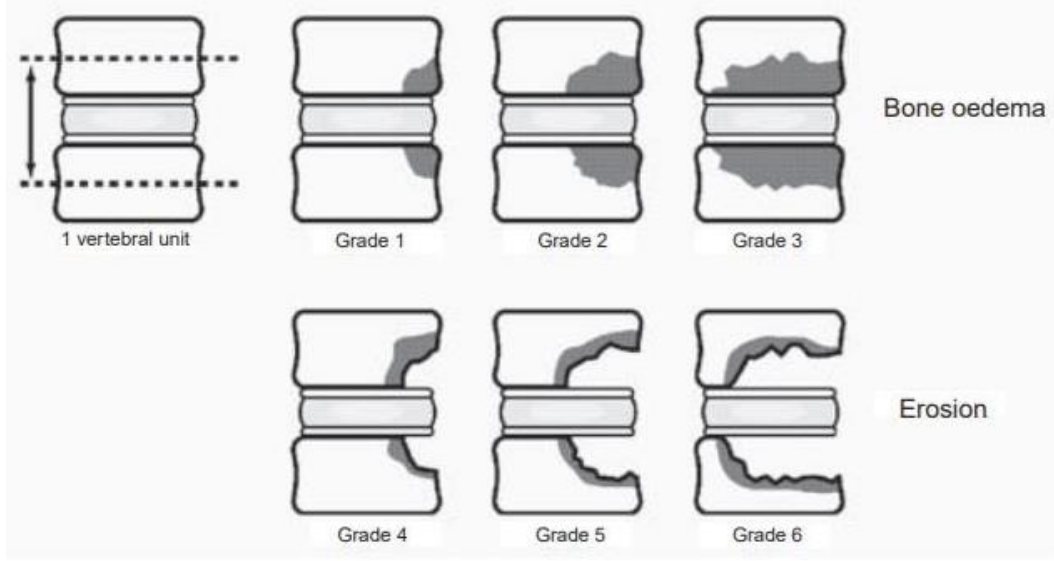
Spinal inflamasyonun MRI ile değerlendirilmesine yönelik ilk skorlama sistemi, 2002 yılında Braun ve Van der Heijde tarafından geliştirilen AS Spinal MRI Scoring System (AsSpiMRI-a) olmuştur (Tablo 5). Bu sistemin ardından, spinal inflamasyonu değerlendirmek amacıyla iki farklı yöntem daha geliştirilmiştir: Kanada Spondiloartropatiler Araştırma Konsorsiyumu Skorlama Sistemi (SPARCC) ve Berlin merkezli orijinal sistemin modifiye edilmiş versiyonu. Her iki skorlama yöntemi de Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) tarafından güvenilirlik, doğruluk ve değişime duyarlılık açısından uygun bulunmuştur. Ancak bugüne kadar bu sistemler arasında belirgin bir üstünlük saptanamamış ve herhangi birine öncelik verilmesi önerilmemiştir (98).



Şekil 1. Kliniğimizde takip ettiğimiz asemptomatik kadın hastada T1 ve T2 yağ doymunluğu (T2fs) görüntüleri. T2fs sekansta bilateral kemik iliği ödemeine sahip AxSpA olgusu.

Tablo 5. AsSpiMRI skorlama sistemi.

Tanım	Akut (AsSpMRI-a) ve Kronik (AsSpMRI-c) spinal değişikliklerin MRI ile skorlama sistemidir.
Amaçlar	<ul style="list-style-type: none"> * Ankilozun ayırıcı değerlendirilmesi * Son 2 görüntülemedeki her lezyonun semikantitatif değerlendirilmesi * C2-S1 arası değerlendirilebilen tüm vertebralaların (intervertebral alan ve disk dahil) değerlendirilerek skorlama yapılması (n=23)
Skorlama Türleri	
Aktivite skoru (-a)	Her vertebral ünite için (n=138), 0-6 arasında puan verilir. STIR/post-kontrast iyileştirme görüntüleri ile kemik iliği ödemi (BME) değerlendirilir. Ek olarak erozyonlar da dikkate alınabilir.
Kronisite skoru (-c)	Her vertebral ünite için (n=138), 0-6 arasında puan verilir. Skleroz, erozyon, parsiyel füzyon, ankiloz, sindesmofit değerlendirilir.



Şekil 2. Bone ödemi ve erozyonun MRI görüntüleriyle derecelendirilmesi (104).

2.9.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sakroiliak eklemlerin (SİE) bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesi, özellikle erozyon gibi yapısal kemik değişikliklerinin saptanmasında en duyarlı yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik uygulamada tanı koymak amacıyla genellikle CR ve MRI tercih edilse de, bazı belirsiz vakalarda düşük doz BT görüntüleme seçenekleri değerlendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi, süngerimsi ve kortikal kemikteki değişiklikleri detaylı biçimde ortaya koyabilir; üst üste binen yapıların olmaması nedeniyle CR'ye göre daha avantajlıdır. Erozyon, skleroz ve ankiloz gibi yapısal lezyonlar BT ile daha erken dönemde saptanabilir.

Her ne kadar yapısal değişikliklerin belirlenmesi AxSpA tanısı ve sınıflandırması açısından birincil öncelikte olmasa da, ayırıcı tanı açısından önem arz eder. Örneğin osteitis kondensans ili gibi, özellikle kadınlarda sık görülen ve benzer semptomlarla seyreden durumlar, kemik iliği ödemi, skleroz ve yağ metaplazisi ile AxSpA'yı taklit edebilir. Erozyon varlığı veya yokluğu, inflamatuvar olmayan mekanik kökenli patolojilerden ayırımı destekleyebilir. Bununla birlikte, BT'nin en önemli sınırlayıcı faktörü iyonizan radyasyona maruziyettir. Bu nedenle, MRI erişiminin mümkün olduğu durumlarda BT, inflamatuvar bel ağrısının değerlendirilmesinde ikincil öneme sahiptir (78, 100, 105).

2.9.4. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Kemik Sintigrafisi:

Sakroiliit değerlendirmesinde kullanılabilecek yöntemlerden biri olan kemik sintigrafisinde, sakrumun radyoaktif madde tutulum oranı (SIS oranı) ölçülerek inflamasyon düzeyi değerlendirilir. AS'li bireylerde SIS oranının, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle sakral bölgedeki artmış tutulum, ileri evre sakroiliit ile ilişkilendirilir. Son yıllarda, SPECT/BT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) yöntemi kullanılmaya başlanmış ve geleneksel sintigrafiye kıyasla SIS oranının değerlendirilmesinde daha üstün sonuçlar sunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, erken sakroiliitin tanısında faydalı olabileceği düşünülse de, bu konuda henüz yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır (106).

Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA):

Kemik mineral yoğunluğunu (BMD) ölçmek amacıyla kullanılan DEXA, osteoporoz tanısında hâlâ altın standart yöntemdir. AxSpA hastalarında DEXA ölçümleri, genellikle vertebra gövdesinin alansal BMD değerini verir. Ancak bu durum, aortik kalsifikasyonlar, dejeneratif değişiklikler ve ligament kalsifikasyonları gibi yoğun yapılar nedeniyle ölçüm sonuçlarının olduğundan yüksek çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle, AS'li bireylerde lomber vertebra BMD değerleri, vertebral kırık riski açısından güvenilir kabul edilmez. Femur boyun ve total femur BMD değerleri ise daha anlamlı risk göstergeleri olarak kabul edilir. Ayrıca DEXA, vertebral kırıkların izlenmesinde de kullanılır. Omurganın güncel görüntüsü mevcut değilse, lateral vertebral fraktür değerlendirmesi (VFA) yöntemi ek olarak önerilir. Son dönemde, lomber vertebra DEXA verilerinden elde edilen trabeküler kemik skoru (TBS) ile trabeküler mikromimari tahmini yapılabilmektedir. Çalışmalar, AxSpA hastalarının TBS değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu ve bu değerin hastalık aktivitesiyle korele olabileceğini göstermektedir (107).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

Makrofajlarda eksprese edilen periferik benzodiazepin reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanan, 18F-florid ya da PK11195 gibi spesifik izleyiciler kullanılarak yapılan PET görüntülemeleri, AxSpA hastalarında inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmede potansiyel bir yöntem olarak araştırılmaktadır. 18F-florid ile yapılan PET, benign ve malign iskelet patolojilerinde kemik metabolizmasını yüksek

duyarlılık ve özgüllükle saptayabilir. Bu yönüyle, AS hastalarında yeni kemik oluşumlarının erken dönemde görüntülenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu alandaki çalışmalar her geçen gün artmaktadır (107, 108).

Ultrasonografi (USG):

Özellikle entezit gibi periferik tutulumların değerlendirilmesinde USG pratik bir görüntüleme yöntemidir. Renkli Doppler USG ile entezis bölgesinde artmış vaskülarizasyon ve sinyal yoğunluğu gözlenmesi, inflamasyonu destekleyen bulgular olarak yorumlanır (109).

2.10. Sınıflama Kriterleri

Aksiyal spondiloartrit tanısına yönelik sınıflama kriterleri, 2009 yılında ASAS tarafından geliştirilmiştir. Bu yeni kriterler, daha önceki tanı sistemlerinden farklı olarak HLA-B27 genetik belirteci ile CR'ye ek olarak MRI bulgularını da kapsamaktadır. ASAS, 2011 yılında ise periferik spondiloartrit için ayrı sınıflama kriterleri yayınlamıştır (104, 110).

Assessment of SpondyloArthritis International Society-SpA kriterlerine göre, 45 yaş altı bireylerde üç aydan uzun süredir devam eden inflamatuvar özellikli bel ağrısı mevcutsa, aşağıdaki iki koşuldaki birinin karşılanması AxSpA tanısı için yeterlidir:

- HLA-B27 pozitifliği ile birlikte en az iki SpA bulgusunun bulunması,
- Görüntülemelerde sakroiliit saptanması (MRI'da aktif sakroiliit veya CR'de Modifiye New York (mNY) kriterlerine göre bilateral \geq evre 2 ya da unilateral \geq evre 3 sakroiliit) ile birlikte en az bir SpA bulgusunun varlığı (13).

Bu sınıflama sistemi doğrultusunda, CR'de belirgin sakroiliit tespit edilmeyen hastalar non-radyografik aksiyal spondiloartrit (nr-AxSpA), mNY kriterlerine göre sakroiliit saptanan bireyler ise radyografik aksiyal spondiloartrit (r-AxSpA) olarak sınıflandırılmaktadır. Non-radyografik formdaki hastalarda, MRI bulguları mevcut olabileceği gibi, bazı olgularda görüntüleme tamamen normal de olabilir (Tablo 6, Tablo 7) (13).

Tablo 6. ASAS aksiyal spondiloartrit sınıflandırma kriterleri.

≥3 ay inflamatuvar bel ağrısı olan <45 yaş hastalarda	
Görüntüleme Sakroiliit + ≥ 1 SpA Bulgusu	HLA-B27 + ≥ 2 SpA Bulgusu
Görüntüleme Sakroiliit Bulgusu	SpA Bulgusu
MR’da aktif sakroiliit ile uyumlu inflamasyon	İnflamatuvar bel ağrısı
mNY kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit (bilateral ≥grade 2 veya unilateral ≥grade 3)	Artrit Entezit Üveit Daktilit Psoriasis NSAİİ tedavisine iyi yanıt İnflamatuvar barsak hastalığı SpA için aile öyküsü HLA-B27 pozitifliği CRP yüksekliği-

Tablo 7. ASAS periferik spondiloartrit tanı kriterleri.

Artrit veya Entezit veya Daktilit	
≥1 SpA bulgusu	≥2 SpA bulgusu
Üveit Psoriasis İnflamatuvar bağırsak hastalığı Öncesinde enfeksiyon öyküsü HLA-B27 Görüntüleme sakroiliit	Periferik artrit Entezit Daktilit İnflamatuvar bel ağrısı SpA için aile öyküsü

2.10.1. Hastalık Aktivitesinin Takibi ve Kullanılan Ölçekler

İnflamatuvar bir hastalık olduğundan AxSpA olgularında uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla hastalık aktivitesinin düzenli olarak izlenmesi büyük önem taşır. Bu doğrultuda, her hastanın aktivite düzeyine göre takip sıklığı bireyselleştirilmeli ve klinik kararlar buna göre şekillendirilmelidir. Zaman içerisinde hastalık aktivitesini ölçmek üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş olup, bunlar arasında en yaygın kullanılanlardan biri, 1994 yılında tanımlanan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)'dir (111).

Bu skorlama sisteminde hastalar sırasıyla yorgunluk, omurga ağrısı, periferik artrit, entezit, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi gibi altı başlıkta 0 (hiç) ile 10 (çok şiddetli) arasında derecelendirme yaparlar. Beşinci ve altıncı soruların ortalaması alındıktan sonra, ilk dört sorunun puanlarıyla toplanır ve elde edilen toplam 5'e bölünerek nihai skor hesaplanır. Alternatif olarak görsel analog skala (VAS, 0–100 arası) ile değerlendirme yapılabilir; ancak ASAS, sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) kullanılmasını önermektedir.

BASDAI skorunun ≥ 4 olması, yüksek hastalık aktivitesini; < 4 olması ise düşük hastalık aktivitesini gösterir. Bu eşik değer üzerinde olan hastalar genellikle tedavi değişikliği veya intensifikasyonu açısından değerlendirilir (112).

Bir diğer önemli hastalık aktivite ölçüm aracı ise Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)'dur. Bu sistem 2009 yılında ASAS tarafından geliştirilmiş ve 5 parametre üzerine yapılandırılmıştır: sabah tutukluğu süresi, omurga ağrısı, periferik eklem bulguları (şişlik/ağrı), hastanın global değerlendirmesi ve CRP ya da ESR düzeyleri. ASDAS skoruna göre hastalık aktivitesi şu şekilde sınıflandırılır: inaktif hastalık < 1.3 , orta düzey aktivite $1.3-2.1$, yüksek aktivite $2.1-3.5$ ve çok yüksek aktivite > 3.5 . Tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde; skor değişiminde $\Delta ASDAS \geq 1.1$ "klinik olarak anlamlı iyileşme", $\Delta ASDAS \geq 2.0$ ise "majör iyileşme" olarak kabul edilmektedir. ASAS ve EULAR tarafından yayımlanan kılavuzlar, ASDAS-CRP'nin, hem hasta görüşünü hem de objektif inflamasyon göstergesi olan CRP'yi içermesi nedeniyle, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde BASDAI'ye kıyasla daha objektif olduğu görüşünü benimsemiş ve günlük klinik uygulamada kullanımını önermiştir (113, 114).

Hastaların fiziksel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen bir diğer ölçek, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)'dir. Bu ölçekte, 8'i fiziksel aktiviteye, 2'si ise günlük yaşamsal işlemlere dair olmak üzere toplam 10 soru bulunur. Hastalardan her soruyu 0 (çok kolay) ile 10 (imkânsız) arasında NRS ile derecelendirmeleri istenir. Alternatif olarak VAS kullanımı da mümkündür; ancak ASAS yine NRS kullanımı önermektedir. BASFI, hem klinik çalışmalarda hem de rutin hasta izlemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (114, 115).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), aksiyal iskelet hareket açıklığını ve spinal mobilitedeki değişimleri nesnel olarak değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemi; servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, lomber lateral fleksiyon ve intermalleolar mesafe gibi ölçümleri içerir. Her ölçüm 0 ile 2 arasında puanlanır ve toplam skor 0 ile 10 arasında değişir (115). AxSpA'te en belirgin semptomlardan biri olan omurga ağrısının takibi, hastalık aktivitesinin izlenmesinde kritik rol oynar. Bu kapsamda hastalara, son bir hafta içerisinde ne derece genel ağrı ve gece ağrısı yaşadıkları sorulur ve ağrı şiddeti NRS ile 0–10, VAS ile ise 0–100 arasında puanlanır (96).

Klinik araştırmalarda tedavi yanıtının objektif şekilde değerlendirilmesi amacıyla ASAS yanıt kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 ve ASAS kısmi yanıt kriterleri yer alır. ASAS20 yanıtı, BASDAI, BASFI, hasta global değerlendirmesi ve ağrı gibi parametrelerden en az üçünde %20 ya da ≥ 1 birim iyileşme ve geri kalan parametrelerde %20'den fazla kötüleşme olmaması ile tanımlanır. ASAS40, aynı parametrelerde %40 oranında ve ≥ 2 birim düzeyinde iyileşme olmasını ve hiçbir parametrede kötüleşme olmamasını gerektirir. ASAS 5/6 kriteri ise bunlara ek olarak CRP düzeyleri ve lateral spinal fleksiyon ölçümünü içerir; 6 parametreden en az 5'inde %20'den fazla düzelme olması yanıt kriterinin karşılandığını gösterir (114, 116).

2.11. Aksiyal Spondiloartritte Tedavi

Tedavide temel hedef, hastanın semptomlarını hafifletmek, omurga esnekliğini ve normal hareket kapasitesini korumak, ilerleyici yapısal hasarı önlemek ve böylece yaşam kalitesini en üst seviyeye çıkarmaktır. Tedavi yaklaşımı, non-farmakolojik ve farmakolojik yöntemlerin bir arada uygulanmasını içerir. Uygulanan tedaviler, hastalık

aktivite indeksleri ile düzenli olarak izlenmeli ve klinik tabloya göre dinamik şekilde güncellenmelidir (117, 118).

2.11.1. Non-Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik uygulamalar, farmakolojik tedavi ile birlikte yürütüldüğünde hastaların genel sağlık durumuna olumlu katkı sağlar. Bu yaklaşımlar; hastalık hakkında bilgilendirme, bireysel veya uzman eşliğinde yapılan egzersiz programları, sigara bırakma desteği, aktif/pasif fizyoterapi yöntemleri, manuel terapi uygulamaları ve gerekli durumlarda cerrahi müdahaleyi içerir. Cerrahi dışındaki non-farmakolojik yaklaşımlar, hastalığın tüm evrelerinde önerilmektedir. 2022 ASAS-EULAR AxSpA yönetim kılavuzlarında, hastaların mutlaka hastalık konusunda bilgilendirilmesi, düzenli egzersiz yapmaları, ideal kiloya sahip olmaları ve sigarayı bırakmaları gerektiği özellikle vurgulanmıştır. Egzersiz, tedavi sürecinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmekte ve bireysel egzersiz programı yürütemeyen hastalarda fizyoterapi desteği önerilmektedir. Sigaranın, AxSpA hastalarında spinal inflamasyonu artırdığı ve hastalığın ilerleyişini hızlandırdığı gösterilmiş olup, sigarayı bırakmanın önemi her klinik aşamada vurgulanmalıdır (119, 120).

2.11.2. Farmakolojik Tedavi

Non-Steroidal Anti-Inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Birinci basamak ilaçlar arasında yer alan NSAİİ'ler, 1950'li yıllardan bu yana AxSpA tedavisinde hem semptomatik rahatlama hem de inflamasyonun baskılanması amacıyla kullanılmaktadır. AS ve non-radyografik AxSpA (nr-AxSpA) hastalarında NSAİİ'lerin benzer düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'ye iyi yanıt alınması, ASAS sınıflandırma kriterleri içerisinde tanıya katkı sağlayan bir ölçüt olarak yer almaktadır.

Semptomatik AxSpA hastalarında, NSAİİ'ler mümkün olan en yüksek tolere edilebilir dozda kullanılmalı, ancak uzun süreli kullanımın potansiyel hematolojik, renal, gastrointestinal ve kardiyovasküler riskleri dikkate alınarak gerekli durumlarda aralıklı (isteğe bağlı) kullanıma geçilmelidir. Erken evredeki AxSpA hastalarında NSAİİ ile %35'e kadar remisyon sağlanabilirken, hastalığın uzun süreli seyrettiği

olgularda bu oran %12–15'e düşmektedir. 2005 yılında Wanders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, NSAİİ'lerin düzenli kullanımının, aralıklı kullanıma kıyasla radyografik ilerlemeyi iki yıl kadar geciktirdiği gösterilmiştir. GASPIC çalışması ise yüksek doz NSAİİ kullanımının radyolojik progresyonu azaltabildiğini göstermiştir. Kroon ve ekibinin yaptığı alt analizler, bu etkinin daha çok yüksek inflamatuvar yük taşıyan hastalarda belirgin olduğunu ortaya koymuştur. NSAİİ'ye yanıtızlık, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (113, 121).

Non-selektif COX-1 ve COX-2 inhibitörleri ile selektif COX-2 inhibitörleri (COX-2i) olmak üzere NSAİİ'ler iki ana gruba ayrılır. Yaygın kullanılan NSAİİ'ler arasında diklofenak, indometazin, naproksen ve asemetazin yer alırken, selektif COX-2 inhibitörleri arasında selekoksib ve meloksikam öne çıkar. Erken AxSpA hastalarında naproksen, hastaların yaklaşık üçte birinde parsiyel remisyon sağlamıştır. INFAST çalışmasında, naproksen (1000 mg/gün) ile infliksimab kombinasyonunun, plasebo ile karşılaştırıldığında MRI bulgularında (omurga ve SİE osteiti) anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür (73).

Her iki NSAİİ sınıfının da AxSpA'da etkinliği kanıtlanmıştır ve AS ile nr-AxSpA hastaları arasında belirgin etki farkı bulunmamaktadır. NSAİİ seçimi, hastanın klinik özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığı eşlik eden remisyonadaki bir hastada COX-2 inhibitörleri kısa süreli (maksimum 2 hafta) tercih edilebilir. Tedaviye yanıt çoğunlukla 2 hafta içinde belirginleşir; bu süre sonunda yeterli klinik iyileşme sağlanamayan hastalarda alternatif bir NSAİİ'ye geçilmesi önerilir. Bugüne dek NSAİİ sınıfları arasında geçiş yapmanın, aynı sınıf içinde başka bir ilaca geçmekten daha etkili olup olmadığına dair net bir sonuca ulaşamamıştır. Ancak yakın tarihli bazı araştırmalar, farklı NSAİİ grupları arasında geçişin daha etkili olabileceğine dair ön veriler sunmuştur; yine de bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (117, 119, 122).

Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (cDMARDs) ve Glukokortikoidler

Romatoid artrit (RA) tedavisinde etkinliği uzun süredir bilinen metotreksat, leflunomid ve sülfasalazin gibi konvansiyonel sentetik DMARD'lar, AxSpA tedavisinde de denenmiş; ancak aksiyal tutulum üzerinde beklenen etkiyi gösterememiştir. Metotreksatın kullanıldığı 16 haftalık açık etiketli bir çalışmada,

aksiyal semptomlarda anlamlı bir düzelme saptanmamış; buna karşın periferik artrit semptomlarında iyileşme gözlenmiştir (123). Periferik artriti olan hastalarda sülfasalazin ile metotreksat karşılaştırıldığında, sülfasalazinin daha etkili olduğu görülmektedir. Erken AS ve farklılaşmamış SpA hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, inflamatuvar bel ağrısı olan ancak periferik eklem tutulumu olmayan hastalarda, sülfasalazin tedavisi plaseboya kıyasla daha düşük NSAİİ ihtiyacı ve daha fazla hastalık aktivitesi azalması ile ilişkilendirilmiştir (124). Bu bulgular, sülfasalazinin özellikle hastalığın erken evrelerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak bunu destekleyen güçlü kanıtlar henüz yeterli değildir. ASAS/EULAR 2022 önerilerine göre, aksiyal hastalıkta metotreksatın etkinliği gösterilmemişken; periferik artrit varlığında sülfasalazin tedavisinin düşünülebileceği belirtilmiştir (113, 119).

Özellikle yüksek akut faz yanıtı olan hastalarda sülfasalazin sınırlı da olsa etkili olabilir. ESTHER çalışmasında, sülfasalazin plaseboya göre daha etkili bulunmuş, ancak Etanercept'e kıyasla daha düşük yanıt vermiştir (125). Metotreksatın anti-TNF tedavisine eşlik etmesinin, anti-ilaç antikor oluşumunu azaltarak biyolojik ilacın etkinliğini artırabileceği yönündeki görüşler çelişkilidir. 2019 ACR-SAA-SPARTAN kılavuzlarında, metotreksatın TNF inhibitörleri ile birlikte kullanımına destek verilmemektedir (70). Sistemik glukokortikoidlerin aksiyal hastalık üzerindeki etkinlikleri sınırlı olup, yalnızca yüksek dozlarda kullanıldığında etkili oldukları gösterilmiştir (126). Bu nedenle, sistemik glukokortikoidlerin AxSpA tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Buna karşın, entezit ya da aktif periferik artrit gibi lokal inflamatuvar tutulumlarda, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonları semptomatik rahatlama sağlayabilir. Ancak Aşil tendonu gibi ağırlık taşıyan yapılara enjeksiyon yapılması, yırtılma riski nedeniyle önerilmemektedir (70).

Biyolojik ve Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar (b/tsDMARDs)

Biyolojik DMARD'lar (bDMARDs), AxSpA tedavisinde ikinci basamak ilaçlar olarak yer almakta ve özellikle konvansiyonel tedaviden fayda görmeyen hastalarda kullanılmaktadır. En az iki farklı NSAİİ ile dört hafta süresince yeterli klinik yanıt alınamayan, aynı zamanda yüksek CRP düzeyi veya MRI ile gösterilmiş aktif sakroiliit bulgusu bulunan hastalar için bDMARD tedavisi endikedir. Biyolojik tedaviler temel olarak iki ana gruba ayrılır: TNF inhibitörleri (TNFi) ve interlökin-17

inhibitörleri (IL-17i). Yakın zamanda bu gruplara hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARDs) da eklenmiş olup, Janus kinaz inhibitörleri (JAKi) bu grup içinde yer almaktadır. Upadacitinib, hem radyografik hem de non-radyografik AxSpA tedavisinde onay alan ilk ve tek JAK inhibitörüdür. Tofacitinib ise erişkinlerde aktif AS tedavisi için onaylanmıştır. Her iki ajan da TNFi'ye yanıtızlık veya intolerans durumunda alternatif tedavi olarak önerilmektedir (127, 128). ASAS/EULAR 2022 AxSpA yönetim kılavuzuna göre, konvansiyonel yaklaşımlarla yeterli fayda elde edilemeyen ve hastalık aktivitesi yüksek seyreden olgularda, TNFi, IL-17i veya JAKi ile tedavi değişikliği düşünölmelidir. İlk başlanacak biyolojik tedavi için TNF inhibitörü ya da IL-17 inhibitörü tercih edilmelidir (113).

TNF İnhibitörü İlaçlar

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), lökositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin tetiklenmesi, inflamatuvar hücrelerin dokuya göçü ve fibroblastların çoğalması gibi süreçlerde görev alarak inflamasyonun sürdürölmesinde merkezi rol oynayan pleiotropik bir sitokindir. Etkisini iki farklı reseptör aracılığıyla gösterir: TNF-R1 (p55) ve TNF-R2 (p75). TNF-R1, hem çözünür hem de membran bağlı TNF- α tarafından aktive edilebilirken; TNF-R2, sadece hücre yüzeyinde bulunan membran bağlı form tarafından uyarılır. TNF- α , AS'nin patogeneğinde kilit rol oynayan ana sitokinlerden biridir (129).

İlk translasyonel araştırmalar, AS'li bireylerin SİE biyopsilerinde TNF mRNA ve protein düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur (119). TNF- α inhibitörlerinin (TNFi) AxSpA tedavisindeki başarısı da bu biyolojik mekanizmayı desteklemektedir. Günümüzde AxSpA tedavisinde kullanılan başlıca TNFi ilaçlar şunlardır: adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab ve certolizumab pegol. Bu ilaçlardan etanercept, rekombinant bir TNF reseptörü-Fc füzyon proteini iken; diğerleri TNF- α 'ya özgü monoklonal antikordur (73). İnfliksimab, murin anti-TNF- α hibridomasından geliştirilmiş kimerik bir monoklonal antikordur. Transmembran ve çözünür TNF- α formlarına yüksek afinite ile bağlanarak, bu sitokinin biyolojik etkilerini bloke eder. İlk olarak 1998 yılında Crohn hastalığı tedavisi için FDA onayı almış, zamanla RA, AS, PsA ve ülseratif kolit (ÜK) gibi hastalıklar için de kullanıma girmiştir (129).

Etanercept, insan IgG1'in Fc bölgesiyle birleşmiş iki TNF-R2 alt biriminden oluşan rekombinant bir füzyon proteindir. 1998 yılında RA için onay almış, sonrasında AS, PsA ve JIA tedavisinde de endikasyon kazanmıştır. Diğer TNFi'lere kıyasla immünojenitesi daha düşük olsa da, yapısal olarak kararsız kompleks oluşturma eğilimindedir ve TNF- β gibi diğer sitokinlerle de etkileşime girebilir. Bu farklılık, etkinliğinin bazı hastalarda diğer TNFi ajanlara göre daha düşük olmasına neden olabilir (129, 130). Etanercept ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 25 mg/haftada iki kez veya 50 mg/hafta dozlarının AS semptomlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu ajanla tedavi edilenlerde üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesi ve sarkoidoz gibi durumların daha sık gelişebildiği bildirilmiştir (130, 131).

İnfliksımab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'ya karşı geliştirilmiş kimera yapıda bir monoklonal antikordur ve hem çözünür hem de membrana bağlı TNF- α 'yı yüksek afiniteyle bağlayarak nötralize eder. AxSpA, RA, PsA ve inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde klinik etkinliği kanıtlanmıştır. İnfliksımab intravenöz yolla uygulanır ve özellikle erken dönemde inflamasyonu azaltarak ağrı, tutukluk ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlar (113).

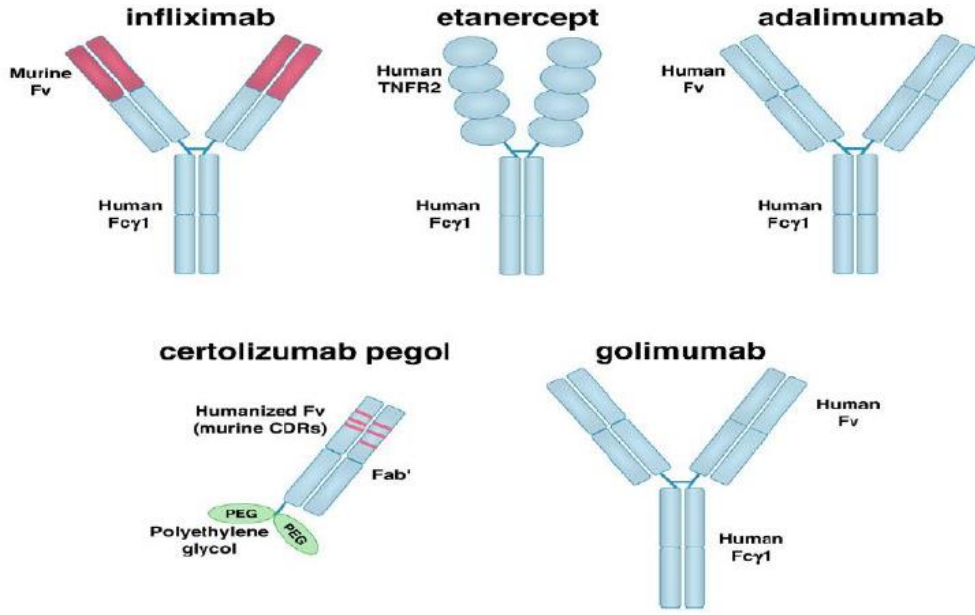
Adalimumab, faj teknolojisi ile geliştirilen ilk tam insan monoklonal antikordur. Başlangıçta RA tedavisi için onay almış, ardından AS, PsA, juvenile idiopatik artrit, non-enfeksiyöz üveit, hidradenitis supürativa ve ÜK gibi pek çok hastalık için kullanım izni genişletilmiştir. Tamamen insan yapısında olması nedeniyle infliksımaba göre daha düşük immünojenite gösterir. ATLAS çalışmasında adalimumabın AS hastalarında yaşam kalitesini, aksiyal semptomları ve hasta/doktor değerlendirme skorlarını anlamlı şekilde iyileştirdiği ortaya konmuştur (129, 132). Ancak tedavi sırasında hematolojik anormallikler, otoimmünite artışı, malignite gelişimi ve latent tüberküloz reaktivasyonu gibi advers olaylar da bildirilmiştir (129).

Golimimumab, UltiMab transgenik fare teknolojisi ile geliştirilen ve yüksek afinite ile TNF- α formlarını bağlayabilen tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. Düşük immünojenitesi ve uzun yarı ömrüyle dikkat çeker. 2009'da RA, PsA ve AS; 2013'te ÜK; 2020'de ise JIA tedavisinde FDA onayı almıştır. Certolizumab pegol, PEG ile konjuge edilmiş, Fc bölgesi içermeyen bir Fab fragmentidir. Hem çözünür hem de membran bağlı TNF- α formlarını bağlayarak

etkisini gösterir. Fc bölgesi bulunmadığı için antikor bağımlı sitotoksosite oluşturmaz, bu yönüyle diğer TNFi'lerden farklılaşır. 2008 yılında Crohn hastalığı tedavisi için onay almış, ardından RA, PsA, AS ve psöriazis gibi hastalıklar için endikasyon kazanmıştır (129).

ASAS/EULAR 2022 tedavi kılavuzları, konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan ve inflamasyon düzeyi yüksek seyreden hastalarda biyolojik tedaviye geçilmesini, bu amaçla TNF inhibitörlerinin ilk tercih olarak değerlendirilmesini önermektedir. Klinik çalışmalarda, ilk kez TNFi başlanan AS hastalarının yaklaşık %60–75'inde ASAS20 yanıtı elde edilmiştir. Bununla birlikte, hastaların %15–25'inde primer yanıtızsızlık, %13–68'inde sekonder etkisizlik ve %13–57'sinde advers olay veya intolerans nedeniyle tedavi kesilme durumu söz konusu olabilir. Sekonder yanıtızsızlık gelişen hastalarda ikinci bir TNFi'ye yanıt verme olasılığı daha yüksektir (113).

ASDAS ≥ 1.1 veya BASDAI ≥ 2.0 iyileşme kriterlerinin 12 hafta içinde karşılanmaması durumunda, hasta ve hekimin değerlendirmesiyle tedavi değişikliği planlanmalıdır. ACR-SAA-SPARTAN kılavuzları da 12 haftalık değerlendirme sonrası alternatif bDMARD'lara geçilmesini önermektedir. Ancak gerçek yaşam verileri, bu geçişin sıklıkla bir yıl geciktiğini ve bu durumun hastalık kontrolünü olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürebileceğini göstermektedir (133). TNFi ajanlar yüksek etkinlik profiline sahip olmakla birlikte, potansiyel yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir. Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz ve hepatit B taraması yapılmalı; demiyelinizan hastalık öyküsü, lupus benzeri sendromlar, konjestif kalp yetmezliği, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi olası riskler göz önünde bulundurulmalıdır (134).



Şekil 3. Anti-TNF ajanlar.

İnterlökin İnhibitörleri

İnterlökin-17A (IL-17A), IL-17 ailesine ait bir sitokin olup, immün sistemin inflamatuvar yanıt süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, AS hastalarında hem sistemik dolaşımında hem de eklemlerin subkondral bölgelerinde IL-17A üreten hücrelerin sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu durum, IL-17A'nın AS patogenezinde merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir. ASAS/EULAR kılavuzlarına göre, konvansiyonel tedaviyle yeterli hastalık kontrolü sağlanamayan ve yüksek inflamatuvar aktiviteye sahip bireylerde biyolojik DMARD (bDMARD) tedavisine geçilmesi önerilmektedir. İlk basamak biyolojik ajan olarak genellikle TNF inhibitörlerinin tercih edilmesi önerilir. Ancak TNFi tedavisine yetersiz yanıt veren ya da bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda IL-17 inhibitörleri (IL-17i) uygun bir alternatif olarak düşünülmektedir (135).

Sekukinumab ve iksekizumab adlı ajanlar AxSpA tedavisinde onay almış IL-17 inhibitörü ilaçlardır. Bu ilaçlar yalnızca omurga kaynaklı semptomlarda değil; periferik artrit, entezit, daktilit ve psöriazis gibi eşlik eden bulgularda da iyileşme sağlamaktadır. Ek olarak, hastaların fiziksel işlevselliği, omurga hareketliliği, yaşam kalitesi ve iş gücü verimliliği gibi alanlarda da olumlu etkiler göstermektedir. Ancak üveit üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu alandaki çalışmalar devam etmektedir. Her iki ajan da nr-AxSpA hastalarında benzer oranda

etkililik göstermiş (ASAS20 yanıt oranı yaklaşık %40) ve hem FDA hem de EMA onayı almıştır (119).

Sekukinumab, AS tedavisinde ruhsat almış ilk IL-17 inhibitörüdür. IgG1/ κ izotipinde tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. IL-17A sitokinine özgü olarak bağlanarak onun IL-17 reseptörleriyle etkileşimini engeller ve böylece proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını inhibe eder. Sekukinumabın etkinliği, çok merkezli, çift kör ve randomize MEASURE klinik araştırmalarıyla (MEASURE 1, 2, 3, 4 ve Japonya’da yürütülen açık etiketli MEASURE-2-J çalışması) net bir şekilde ortaya konmuştur (136). IL-17, gastrointestinal sistemin epitel bütünlüğünü koruyan önemli bir sitokindir. Bu nedenle, sekukinumab veya iksekizumab tedavisi alan bazı hastalarda yeni İBH başlangıcı ya da mevcut hastalığın alevlenmesi bildirilmiştir. Dolayısıyla İBH tanısı bulunan bireylerde IL-17 inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca bu tedaviyle özellikle mukokutanöz kandidiyazis olmak üzere yüzeysel mantar enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir. TNF inhibitörlerine kıyasla, IL-17i kullanımında latent tüberküloz reaktivasyonu riski daha düşüktür (119).

Janus Kinaz İnhibitörleri

Tofasitinib: Tofasitinib, Janus kinaz (JAK) ailesine ait JAK1, JAK2 ve JAK3 enzimlerini inhibe eden bir küçük molekül hedefli ajan olup, hücre içi sinyal iletiminde rol alan JAK–STAT yolunu bloke eder. Bu etkiyle proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15, IL-21) aracılık ettiği immün yanıtı baskılar. Tofasitinib, RA, AS ve PsA gibi romatolojik hastalıklarda kullanım endikasyonuna sahip olup biyolojik ajanlara yanıtız veya intoleran hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca, AxSpA tedavisinde de klinik çalışmalarda hastalık aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (137).

Upadasitinib: Upadasitinib, seçici JAK1 inhibitörüdür ve JAK–STAT sinyal yolunun aktivasyonunu bloke ederek inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve hücrel yanıtını azaltır. Bu mekanizma ile TNF- α , IL-6 ve IL-17 gibi mediatörlerin üretimini baskılar. Upadasitinib, RA, AS, PsA ve non-radyografik AxSpA tedavisinde kullanım onayı almıştır. Klinik çalışmalarda upadasitinib tedavisinin hem hastalık aktivitesi skorlarında azalma hem de yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (127, 138).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı bünyesinde yürütülen tek merkezli, kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte bir klinik araştırmadır. Araştırma, hedefe yönelik tedavi kullanan uzun hastalık süreli AxSpA hastalarında AAİ sıklığının ve ilişkili klinik, laboratuvar ve radyolojik faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.02.2025 tarihli toplantısında (Toplantı Sayısı: 03, Karar Sayısı: 36) etik yönden uygun bulunmuştur. Söz konusu etik kurul kararı, Karar No: 24 ile kayıt altına alınmıştır. Etik kurul onayında, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemlerinin bilimsel ve etik kurallara uygun olduğu; çalışmanın belirtilen merkezlerde yürütülmesinde etik veya bilimsel bir sakınca bulunmadığı oy birliği ile bildirilmiştir.

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, 2024 yılı içerisinde arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde AxSpA tanısı ile izlenmekte olan hastalar arasından seçilen bireyler dahil edilmiştir. Tanı, 2010 ASAS kriterlerine göre konulmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- 18 yaş üzerinde olmak,
- İnflamatuvar bel ağrısının süresinin 10 yıldan uzun olması,
- Servikal omurga radyolojik değerlendirme verilerine sahip olmak,
- Biyolojik ajan veya JAKi tedavisi kullanmakta olmak

Araştırmadan dışlanma kriterleri şunlardır:

- Servikal omurga tutulumu yapabilen inflamatuvar romatizmal hastalıkların eşlik etmesi (RA, EA veya PsA gibi),

- Servikal omurga tutulumu yapabilen non-inflamatuvar hastalıkların eşlik etmesi (diffüz idiopatik iskelet hiperostozu, onkronozis gibi),
- Servikal omurga bütünlüğünü bozan travma veya cerrahi öyküsünün bulunması,
- Fonksiyonel servikal grafi çektiremeyecek kadar omurga kısıtlılığının olması

Veri Toplama

Tüm veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından, dijital hasta kayıt sistemlerinden ve görüntüleme arşivlerinden elde edilmiştir. Her hastanın aşağıdaki bilgilerinin kaydı yapılmıştır:

- **Demografik özellikler:** yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ).
- **Komorbiditeler:** hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği.
- **Hastalığa özgü veriler:** hastalık süresi, ilk semptom yaşı, AxSpA tipi (AS veya non-radyografik AxSpA), üveal tutulum, periferik eklem tutulumu (romatolog tarafından tespit edilmiş ve US veya MRG ile doğrulanmış), kalça eklem tutulumu (romatolog tarafından tespit edilmiş ve US veya MRG ile doğrulanmış), HLA-B27 geni.
- **Laboratuvar parametreleri:** ESH ve CRP düzeyleri.
- **Radyolojik veriler:** sakroiliit evresi, sindesmofit formasyonu, servikal omurga instabilitesi türleri.
- **Tedavi verileri:** kullanılan biyolojik ajan veya JAK inhibitörü türü ve süresi.

Radyolojik Değerlendirme

Omurga tutulumunda sakroiliit derecesi (Evre 0-4 arası) Modifiye New York Kriterleri'ne göre tanımlanacaktır ve en yüksek sakroiliit derecesi not edilecektir (4). Sindesmofit formasyonu ise iki komşu vertebrayı birbirine bağlayarak köprüleşmeye yol açan yeni kemik oluşumunun varlığı olarak değerlendirilecektir (139). Sindesmofitler varlığı lateral servikal/torkal/lumber grafilerde hrehangi bir seviyede sindesmofit saptanması olarak tanımlanmıştır.

Atlantoaksiyel instabilite lezyonları 3'e ayrılmıştır:

- *Atlanto-aksiyel subluksasyon:*
 - Anterior subluksasyon: lateral servikal grafide C2'nin odontoid çıkıntısının ön yüzü ile C1 tüberkülünün posteroinferior arasındaki mesafenin (ön atlanto-dental mesafe) >3mm olması (140).
 - Posterior subluksasyon: lateral grafide ön atlas arkının arka yüzünün dens erozyonuna bağlı olarak C2 ön yüz çizgisinin arkasında yerleşmesi (141)
 - Lateral subluksasyon: ağız açık grafide C1'in C2 üzerine 2mm'den daha fazla kayması (142)
- *Baziler invajinasyon (vertikal subluksasyon): Chamberlain hattının (sert damak ile foramen magnumun posterior kenarı arasındaki mesafe) >3mm olması (143)*
- *Subaksiyel subluksasyon: Osteofit formasyonu olmaksızın horizontal olarak bir vertebranın komşu bir vertebraya doğru 2mm'den daha fazla yer değiştirmesi (144)*

Tüm radyografiler hastalara kör olarak değerlendirilecektir. Radyografik değerlendirilmenin sonucu için iki her iki romatolog açısından tam uyum aranacaktır; anlaşmazlık durumunda grafiler tekrar değerlendirilecektir.

Tedavi Değerlendirmesi

Hastaların tümü, biyolojik ajan veya hedefe yönelik konvansiyonel sentetik tedavi (JAK-İ) kullanmakta olan bireylerden oluşmuştur. Bu seçimin amacı, indirekt olarak yüksek hastalık aktiviteli hasta grubun seçilerek AAİ açısından riskli popülasyonu oluşturmak idi. Biyolojik ajanlar, TNF inhibitörleri ve interlökin-17 (IL-17) inhibitörleri olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmiştir. Janus kinaz inhibitörü kullanan hastaların tedavi seçenekleri arasında tofasitinib veya upadasitinib mevcuttu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD), kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi,

normal dağılmayan veriler için Mann–Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare veya Fisher exact testleri kullanılmıştır. Servikal omurga instabilitesi gelişimini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, ardından anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli (Generalized Linear Model – Binomial Logit) regresyon analizine dahil edilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 159 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $47 \pm 11,3$ yıl idi ve yaklaşık %58'i erkekti. Güncel sigara kullanımı veya sigara kullanan hasta oranı %51,6 idi. Çalışma grubunun ortalama VKİ $27,8 \pm 5,5 \text{kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve koroner arter hastalığına sahip hasta oranları ise sırasıyla %18,2, %8,2, %1,9 ve %5,7 idi. Çalışma popülasyonunun demografik, komorbidite ve eğitim düzeyi verileri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Çalışma grubunun demografik, komorbidite ve eğitim düzeyi verileri.

Yaş, ortalama \pm SD	47 \pm 11,3
Erkek cinsiyet, n (%)	92 (57,9)
Kadın cinsiyet, n (%)	67 (42,1)
Sigara kullanımı, n (%)	82 (51,6)
Vücut kitle indeksi, $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	27,8 \pm 5,5
Hipertansiyon, n (%)	29 (18,2)
Diabetes mellitus, n (%)	13 (8,2)
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	3 (1,9)
Koroner arter hastalığı, n (%)	9 (5,7)
Eğitim düzeyi, n (%)	
-Yok	12 (7,5)
-İlkokul	75 (47,2)
-Ortaokul	27 (17)
-Lise	25 (15,7)
-Üniversite	20 (12,6)

Çalışmaya alınan olguların %89,3'ü (n = 142) AS %10,7'si (n = 17) nr-AxSpA tanısına sahipti. Ortalama hastalık süresi $17,1 \pm 9,1$ yıl idi. AxSpA tutulumu olarak üveit, kalça eklemi artrit ve periferik artrit sıklığı sırasıyla %11,9, %46,5 ve %14,5 idi. ESH yüksekliği olguların %64,8'sinde ve CRP yüksekliği %84,9'unda mevcuttu. HLA-B27 verilerine ulaşılabilen 41 hastanın 15'sinde (%36,6) pozitif sonuç saptandı. Radyolojik olarak evre-3 ve evre-4 sakroiliite sahip olan hastaların oranı %20,8 ve %35,8 idi. Sindesmofit formasyonu ise olguların %33,3'inde (n = 53) saptandı. Tablo 9'da AxSpA'ya spesifik veriler sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışma grubunun aksiyel spondiloartrit ilişkili özellikleri.

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit, n (%)	17 (10,7)
Ankilozan spondilit, n (%)	142 (89,3)
Hastalık süresi, ortalama, yıl \pm SD	$17,1 \pm 9,1$
İlk sempom yaşı, n (%)	$28,3 \pm 10,8$
Üveit, n (%)	19 (11,9)
Kalça eklemi artrit, n (%)	74 (46,5)
Periferik artrit, n (%)	23 (14,5)
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, n (%)	103 (64,8)
C-reaktif protein yüksekliği, n (%)	135 (84,9)
HLA-B27, n (%)	128 (80,5)
Sindesmofit, n (+)	53 (33,3)
Sakroiliit evresi, n (%)	
-Evre 0	5 (3,2)
-Evre 1	28 (17,6)
-Evre 2	36 (22,6)
-Evre 3	33 (20,8)
-Evre 4	57 (35,8)

Tablo 10’da çalışma grubunun güncel olarak kullanmakta olduğu biyolojik ajanlar veya JAKi detaylı olarak sunulmuştur. Hastalarımızın %68’i TNF inhibitör etkili biyolojik ajan, %22’si İL-17 inhibitör etkili biyolojik ajan ve %10’u JAKi kullanmakta idi. Anti-TNF etkili biyolojik ajanlar içerisinde en yüksek orada %19,5 ile adalimumab idi.

Tablo 10. Çalışma grubunun biyolojik ajan veya hedefe yönelik konvansiyonel sentetik tedavi (Janus kinaz inhibitörü: JAKi) verileri.

Biyolojik ajan veya JAKi, n (%)	159 (100)
-Etanersept	23 (14,5)
-İnfliksımab	16 (10,1)
-Adalimumab	31 (19,5)
-Sertolizumab	15 (9,4)
-Golimumab	23 (14,5)
-Sekukinumab	35 (22)
-Tofasitinib	5 (3,1)
-Upadasitinib	11 (6,9)

Çalışmaya dahil edilen 159 hastanın 31’inde (%19,5) AAİ tespit edildi; iki olguda iki farklı tipte AAİ lezyonu saptanmasından dolayı toplam AAİ lezyon sayısı 33 olarak hesaplandı. Anterior AAS, en yüksek oranda saptanan AAİ lezyonu idi ve tüm AAİ lezyonlarının %54,5’ini oluşturmaktaydı. İkinci en sık AAİ lezyonu ise %11 ile SAS iken posterior ve lateral AAS ise en nadir saptanan (%0,6) AAİ lezyonları idi. Atlantoaksiyel omurgra instabilitesi olan olguların tamamında nörolojik semptom ve/veya bulgu yok idi.

Tablo 11. Atlantoaksiyel instabilite verileri.

Atlantoaksiyel instabiliteye sahip hasta, n (%)	31 (19,5)
Toplam Atlantoaksiyel instabilite lezyon sayısı, n	33
-Anterior atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	18 (54,6)
-Posterior atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	1 (3)
-Lateral atlantoaksiyel subluksasyon, n (%)	1 (3)
-Subaksiyel subluksasyon, n (%)	11 (33,3)
-Vertikal subluksasyon, n (%)	2 (6,1)

Çalışma grubu herhangi bir AAİ lezyonu olan ve olmayan iki grup olarak karşılaştırıldıkları zaman AAİ -pozitif grupta ortalama hastalık süresi daha uzun ($21,6 \pm 9,1$ yıl vs $16,1 \pm 8,8$ yıl; $p = 0,002$), ilk semptom yaşı daha erken ($24,2 \pm 8,6$ yıl vs $29,3 \pm 11,1$ yıl; $p = 0,032$), daha yüksek periferik artrit öyküsü (%25,8 vs %11,7; $p = 0,045$) ve daha fazla oranda evre-4 sakroiliite sahip (%51,6 vs %32, $p = 0,036$) hasta mevcut idi. Tablo 12, AAİ-pozitif ve AAİ -negatif iki grubun demografik, laboratuvar ve klinik karşılaştırmasını sunmaktadır.

Tablo 12. Servikal omurga instabilitesi olan ve olmayan iki grubun karşılaştırılması.

Değişken	AAİ-pozitif (n = 31)	AAİ-negatif (n = 128)	p - değeri
Yaş, ortalama \pm SS	$47 \pm 10,9$	$47 \pm 11,4$	0,855 ^t
Cinsiyet (Erkek), n (%)	16 (51,6)	76 (59,4)	0,432 ^χ
Sigara kullanımı, n (%)	17 (54,8)	65 (50,8)	0,685 ^χ
Vücut kitle indeksi, $\text{kg}/\text{m}^2 \pm$ SS	$26,4 \pm 5,5$	$28,1 \pm 5,4$	0,09 ^m

Tam, n (%)				
	Non-radyografik aksiyel spondiloartrit	1 (3,2)	16 (12,5)	0,198 ^f
	Ankilozan spondilit	30 (96,8)	112 (87,5)	
	Hastalık süresi, ortalama, yıl ± SS	21,6 ± 9,1	16,1 ± 8,8	0,002^m
	İlk semptom yaşı, n (%)	24,2 ± 8,6	29,3 ± 11,1	0,032^m
	HLA-B27 pozitifliği, n (%)	25 (80,6)	118 (80,4)	0,126 ^f
	Üveit, n (%)	7 (22,6)	12 (9,4)	0,061 ^f
	Kalça tutulumu, n (%)	18 (58,1)	56 (43,8)	0,152 ^χ
	Periferik artrit, n (%)	8 (25,8)	15 (11,7)	0,045^χ
	Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, n (%)	22 (71)	81 (63,3)	0,421 ^χ
	C-reaktif protein yüksekliği, n (%)	27 (87,1)	108 (84,4)	0,999 ^f
	Sindesmofit, n (%)	14 (45,2)	39 (30,5)	0,119 ^χ
Evre (Sakroiliit), n (%)				
	Evre 0	0 (0)	5 (3,9)	0,036^f
	Evre I	3 (9,7)	25 (19,5)	
	Evre II	7 (22,6)	29 (22,7)	
	Evre III	5 (16,1)	28 (21,9)	
	Evre IV	16 (51,6)	41 (32)	
<p>t: bağımsız örneklem t-testi, χ^2: Pearson ki-kare testi, f: Fisher exact testi, m: Mann-Whitney U testi, SD: standart sapma, AAA: atlantoaksiyel instabilite</p> <p>p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.</p>				

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; üveit varlığı (OR = 2,82; %95 GA = 1,01–7,90; p = 0,049), hastalık süresi (OR = 1,07; %95 GA = 1,02–1,11; p = 0,004), ilk semptom yaşı (OR = 0,95; %95 GA = 0,91–0,99; p = 0,02) ve sakroiliit evresi (OR = 1,46; %95 GA = 1,02–2,09; p = 0,039) AAİ ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde risk arttırıcı faktörler olarak bulundu. Periferik artrit, cinsiyet, yaş ve VKİ ile AAİ arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (Tablo 13).

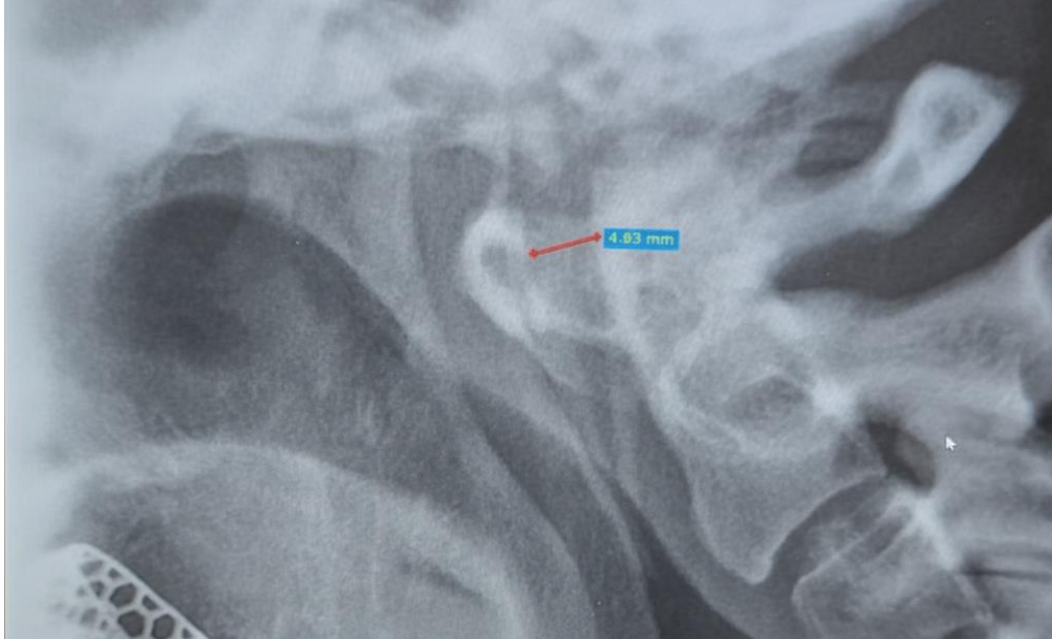
Tablo 13. Tek değişkenli regresyon analizi.

Değişken	Beta Katsayısı (95% GA)	OR (95% GA)	p - değeri
Periferik artrit	0,963	2,620 (0,995 – 6,899)	0,051
Üveit	1,037	2,819 (1,006 – 7,902)	0,049
Erkek cinsiyet	-0,315	0,730 (0,332 – 1,605)	0,433
Hastalık süresi	0,064	1,066 (1,021 – 1,114)	0,004
İlk semptom yaşı	-0,051	0,950 (0,910 – 0,992)	0,02
Yaş	-0,001	0,999 (0,965 – 1,035)	0,975
Vücut kitle indeksi	-0,063	0,939 (0,867 – 1,017)	0,121
Sakroiliit evresi	0,379	1,460 (1,019 – 2,092)	0,039
OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı			

Hastalık süresi, periferik artrit, üveit ve sakroiliit evresinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise yalnızca hastalık süresini AAİ gelişimi için bağımsız prediktif bir faktör olarak saptadık (OR = 1,05; %95 GA = 1,01–1,10; p = 0,027). Periferik artrit ve üveit varlığı CSI riskini yaklaşık sırasıyla 1,9 ve 2,1 kat artırırsa da bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Çok değişkenli (Generalized Linear Model – Binomial Logit) analiz.

Değişken	Beta Katsayısı (95% GA)	OR (95% GA)	p - değeri
Hastalık süresi	0,051	1,052 (1,006 – 1,101)	0,027
Periferik artrit	0,658	1,931 (0,674 – 5,527)	0,220
Üveit	0,742	2,1 (0,680 – 6,484)	0,197
Sakroiliit evresi	0,269	1,308 (0,909 – 1,883)	0,148



Şekil 4. Lateral servikal tam ekstansiyon grafide bir anterior atlantoaksiyel subluksasyon görüntüsü

Anterior atlantodental mesafesi 4,83 mm olan 56 yaşında 15 yıldır AS tanılı erkek hastanın grafisi Şekil 4. de gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastalık süresi omurga hasarının büyük kısmının geliştiği ilk 10 yılı aşmış ve yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle bDMARD/tsDMARD kullanan hastalarda AAİ sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırdık. Bu kriterleri AAİ tutulumu için yüksek riskli bir grup seçerek AAİ sıklığı açısından bir üst limit araştırmak amacıyla uyguladık. Toplam ortalama yaşı 47 ve %58'i erkek olan toplam 159 AxSpA olgumuzda AAİ sıklığını %19,5 bulduk. Literatürde tüm AAİ lezyonlarını inceleyen tek olan bu çalışmada AAİ lezyonlarının %54,5'i aAAS iken %45,5 ise non-aAAS lezyonlardan oluşmakta idi. Dolayısıyla AxSpA olgularında AAİ araştırılırken mutlaka aAAS dışındaki lezyonlarından da gözden geçirilmesi gerekmektedir. Servikal omurga instabilitesine sahip olgularımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortalama hastalık süresi daha uzun, ilk semptom yaşı daha erken, üveit ve periferik artrit sıklığı fazla idi. Bu değişkenler arasında hastalık süresi, ilk semptom yaşı, üveit ve sakroiliit evresi AAİ için prediktif faktörler iken sadece hastalık süresini AxSpA ilişkili AAİ için bağımsız prediktif faktör olarak saptadık.

Literatürde AxSpA olgularında AAİ ile ilişkili çalışmalar arasında en fazla hasta sayısını içeren çalışma 2012 yılında Lee JS ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışma AxSpA olguları içerisinde sadece AS olgularını içermekte olup yalnızca aAAS iki radyolog tarafından radyografik değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda erkek/kadın oranı 8,6/1, ortalama yaş 36,2 yıl, ortalama hastalık süresi 13,3 yıl, sigara kullanımı %63,4, ortalama total mSASS skoru 16,5, HLA-B27 pozitifliği %96,2, ESH yüksekliği %70, CRP yüksekliği %63,2, periferik artrit sıklığı %38,3, üveit sıklığı %31,5 ve anti-TNF kullanımı %38,3 idi. Anterior AAS sıklığı %14.1 (n = 116/819) bulunmuş olup aAAS-negatif grup ile karşılaştırıldığı zaman aAAS-pozitif grupta hastalık süresi daha uzun (p = 0,003) , ESH ve CRP yüksekliği daha sık (p < 0.001; her iki değişken için), periferik artrit (p < 0,001) ve üveit (p = 0.004) daha fazla, ve anti-TNF tedavi kullanım oranı daha yüksek (p < 0.001) idi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise CRP yüksekliği, periferik artrit ve NSAİİ/ksDMARD tedavisine dirençli olmak (anti-TNF kullanımı) AS hastalarında aAAS sıklığını

bağımsız olarak arttırdığı saptanmıştır. Lee JS ve ark. çalışmasından AAİ lezyonlarından sadece aAAS incelenmiş olup bizim çalışmamızda aAAS dahil toplam 5 farklı form incelenmiştir; çalışmamızdaki aAAS sıklığı bu çalışmadan daha az (11,3 vs 14,1) ancak tüm AAİ lezyonları incelendiğinde bu çalışmadan daha yüksek orandadır (19,5 vs 14,1). Çalışmamızda yaklaşık %10 kadar nr-AxSpA olgusu mevcut olup AAİ -pozitif olguların sadece birisinde hastalık tanısı nr-AxSpA idi; bu durum iki çalışma arasındaki aAAS farkına katkıda bulunmuş olabilir. AxSpA olgularında kötü prognoz ile ilişkili olan kalça tutulumu ve sindesmofit formasyonunun AAİ olan ilişkisi ise (her ne kadar anlamlı ilişki saptanmasa da) ilk kez bizim çalışmamızda araştırılmıştır. Her iki çalışmada da hastalık süresi AAİ açısından bağımsız prediktif faktör olarak tanımlanmıştır (145).

Lee S ve ark. uzun hastalık süresine AS olgularında, radyograflerin iki radyolog tarafından değerlendirildiği çalışmada, atlantoaksiyel ankilozlu grup ile (n = 62, ortalama yaş 60 yıl, ortalama hastalık süresi 19,3 yıl) ve aAAS'li grubu (n = 88, ortalama yaş 36 yıl, ortalama hastalık süresi 13,1 yıl) karşılaştırmışlar ve atlantoaksiyel ankilozlu grupta ortalama mSASSS'nu, özellikle servikal bölgede, aAAS'li olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar (40,1 vs 16,5) ve hastalık süresinin atlantoaksiyel ankilozlu ile aAAS arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuşlar (146). Suarez-Almazor ME ve ark. ise spondilit ve periferik artritli olan 17 hastanın 6'sında (%35) aAAS saptarken, yalnızca aksiyel tutulum gösteren 21 kişilik kontrol grubunda hiçbir hastada bu bulguya rastlamamıştır (p = 0,009). Ancak bu çalışmadaki periferik artritli gruptaki olguların çoğunda psoriyazis, Reiter sendromu veya inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. Sonuç olarak araştırmacılar sonuç olarak, aAAS'nin periferik artritli SpA olgularında yaygın bir komplikasyonu olabileceği ve bu durumun hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkabileceğini tespit etmişlerdir (147). Bizim çalışmamızda ise EA veya PsA tanılı hastalar çalışmadan dışlanmış ve ax-SpA açısından daha homojen bir hasta grubu seçilirken önceki çalışmada ise heterojen bir SpA grubu oluşturulmuştur. Çalışma popülasyonumuzda AAİ-pozitif grupta periferik artrit anlamlı oranda daha fazla saptanmasına rağmen regresyon analizinde bu etkisini kaybetmiştir. Bu durum iki çalışma arasındaki periferik artrit ile ilişkili farklı sonuçları açıklayabilir. Lee HS ve ark. ise AS olgularında servikal omurgra değişikliklerini inceledikleri çalışmasında ortalama hastalık süresi 10,7 yıl

olan 112 erişin AS olgunun %11.7'sinde radyografik olarak aAAS saptamışlardır; diskovertebral (%35,7) ve apofizyal eklem tutulumu (%28,6) en sık saptanan servikal omurgra değişiklikleri olarak göze çarpmıştır. Tüm servikal omurgra lezyonları açısından da ileri yaş, uzun hastalık süresi, servikal semptonlar, lomber ve kalça eklem değişiklikleri ve ciddi sakroiliit prediktif faktörler bulunmuştur. Bizim çalışmamız izole radyolojik bir çalışma olup semptom analizi yoktu ve ancak çalışmamızda sakroiliit evresi ile servikal omurgra instabilitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (148).

AxSpA olgularında AAİ ilişkili çalışmalar genellikle vaka sunumu olarak sunulmuştur (149-164) ve AxSpA olgularındaki sıklık ve risk faktörlerini araştıran çalışma sayısı azdır. Kim TJ ve ark. ortalama yaşı 34 yıl, %86'sı erkek ve ortalama hastalık süresi 12 yıl olan 544 AS'li olgunun servikal radyografilerini posterior longitudinal ligament ossifikasyon (PLLO) prevalansını saptamak amacıyla değerlendirmişler ve PLLO sıklığını %3,5 ve ileri yaş ile ilişkili bulmuşlardır. Bu çalışmada aAAS sıklığı %13.5 (n = 75) bulunmuş olup PLLO ilişkisi saptanmamış ve AAİ lezyonları açısından başka bir değerlendirme yapılmamıştır (165). Ramos-Remus C ve ark. ortalama yaşı 35, %74'ü erkek ve ortalama hastalık süresi 10 yıl olan 103 AS'li olguda AAS ve nörolojik tutulum açısından prospektif olarak izlemişler ve radyografik değerlendirmede aAAS ve VS sıklığını %21 ve %2 bulmuşlardır. Araştırmacılar radyografik aAAS ile PLLO ($p < 0,0001$), uyarılmış somatosensöriyal potansiyeller ($p = 0,04$), radyografik sakroiliit derecesi ile aAAS ilişki saptamışlar ve aAAS'li grubun daha ciddi aksiyel entezopatiye sahip bir alt grup oluşturabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ise sakroiliit evresi AAİ gelişimi açısından bir prediktif faktör idi; posterior longitudinal ligament kalsifikasyonunu ise bambu kamışı vertebraşı olan hastalar çalışmadan dışlandığını için değerlendirmeye almadık (166)

Nui NL ve ark. başlangıç bulgusu olarak AAS ile prezente olan ve takiplerinde SpA tanısı alan üç olgu sunmuştur. Bu üç hastanın tamamı 30 yaşın altındaydı; ikisinde periferik artrit, ikisinde HLA-B27 pozitifliği vardı ve AAS için başka bir açıklayıcı neden yoktu. Dikkat çekici olarak, her üç hasta da şiddetli ağrı nedeniyle semptom başlangıcından sonraki bir yıl içinde C1/C2 cerrahi füzyonuna ihtiyaç duymuştur; ancak hiçbirinde AAS'ye bağlı miyelopati gibi nörolojik komplikasyon gelişmemiştir (157). Yine Chen WS ve ark. hastalık süresi üç yıl olan 23 yaşında bir erkek AS

olgusunda MRG ile doğrulanmış semptomatik AAS olgusu bildirmişlerdir (167). Çalışmamızda en erken AAS geliştiren olgunun hastalık süresi 11 yıldır çünkü biz çalışmamızda uzun hastalık süresine sahip olguları (>10 yıl) çalışmamıza dahil ettik. Özellikle bu iki çalışma bize hastalık süresi düşük de olsa özellikle semptomatik olgularda AAS'nin gözden geçirilmesi gerekliliğine iyi bir kanıttır.

Laiho K ve ark. ortalama ESH 31mm/saat ve ortalama CRP 22mg/L olan 72 AS olgusunun radyografilerini inflamatuvar servikal lezyonlar açısından incelemişlerdir. Sonuç olarak en sık lezyonun apofizel eklem ankilozu (n = 32) olduğunu ve bunu sırasıyla VS (n = 5), apofizel eklem ankilozu+VS (n = 4), apofizel eklem ankilozu+aAAS (n = 3), aAAS (n = 3), aAAS+VS (n = 2), pAAS (n = 1) ve SAS (n = 0) izlediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada sonuç olarak AAİ lezyonları içerisinde ise en sık 11 olgu ile VS saptanırken 8 olguda aAAS ve 1 olguda da pAAS saptanmıştır (168). Bizim çalışmamızda ise en sık saptanan AAİ lezyonları sırasıyla aAAS ve SAS idi. Lee JY ve ark. ortalama yaş 36,5 yıl, erkek cinsiyet oranı %90, hastalık süresi 13.9 yıl, periferik artrit sıklığı %42, üveit sıklığı %21 ve HLA-B27 pozitifliği %95 olan 61 AS hastasının yaklaşık %17'sinde (n = 11) AAS saptamışlardır. Bu 11 olgunun beşinde aAAS, üçünde IAAS, ikisinde VS ve birisinde ise aAAS+IAAS saptamışlardır. Araştırmacılar bu çalışmada AAS-pozitif AS olgularında hastalık süresi AAS-negatif olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (18 ± 7.9 yıl vs 13.0 ± 6.5 yıl; $p = 0,029$) (168). Yalçınkaya F ve ark. tarafından inflamatuvar artritlerde kranioservikal bileşke tutulumunun BT veya MRG ile araştırıldığı bir çalışmada 200 SpA olgusunda (PsA hariç) %26,5'inde (n = 53) inflamatuvar lezyonlar saptanmış ve en sık lezyon ise odontoid süreç tutulumudur. Subluksasyonel tutulumlarda bakıldığı zaman 20 olguda VS, 10 olguda AAS ve 4 olguda SAS tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada AAİ lezyonları ile hastalığa ait parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmemiş olup izole bir sıklık çalışması gerçekleştirilmiştir (168).

Nörolojik semptomlar, inflamatuvar artritli olguların neden olduğu AAİ lezyonlarında sık görülmez. Dolayısıyla hedef hasta grubunu bulmak güçleşmektedir (169). Günümüzde AAİ lezyonlarının rutin taranması açısından herhangi bir öneri yoktur. Servikal omurga instabilite lezyonlarının gelişebilmesi için ilk kural servikal omurga inflamasyonudur. AS, sakroiliyak eklemlerden başlayarak asendan inflamasyon yaparak omurgayı etkileyen bir hastalıktır. Servikal omurga tutulumu yaş

ve hastalık süresi arttıkça artmaktadır; semptomatik ve yapısal hasarı olan hastalarda daha sık görülmektedir (168, 170) Bu hasta grubu, doğal olarak AAİ lezyonlarının öncelikle araştırılması ve şüphelenilmesi gereken hasta grubunu oluşturması kuvvetle muhtemeldir. Yukarıdaki çalışmalarda tanımlanan risk faktörleri de bu temel prensibe yardımcı olabilecek nitelikte sayılabilir.

Çalışmamızda detaylı analizlere rağmen retrospektif dizayn, gözlemciler arası güvenilirlik ve gözlemci içi güvenilirlik, total mSASSS skoru eksikliği, görüntüleme metodunun AAİ lezyonlarını saptamada sensitivite düşüklüğü çalışmamızın önemli kısıtlılıklarıdır. Konvansiyonel grafinin AAİ lezyonlarını saptamadaki sensitivitesi BT ve MRG'ye göre daha düşüktür ve bu AAİ sıklığının yalancı olarak daha düşük çıkmış olmasına sebep olabilir (171). Çalışmanın yapıldığı merkezin 3.basamak bir romatoloji ünitesi olmasından dolayı hasta seçiminde istenmese de bias oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışma popülasyonumuz orta yaş grubuna ait, erkek cinsiyetin biraz daha baskın olduğu ve yaklaşık yarısının sigara kullanım öyküsü olan gerçek hayat deneyimlerini yansıtan bir grup idi. Hasta seçimine paralel olarak olgulardaki en sık saptanan sakroiliit derecesi evre 4 idi ve en sık kullanılan tedavi seçeneği sekukinumab idi. Üçüncü basamak bir romatoloji ünitesinde hastalık süresi 10 yıldan fazla ve b/tsDMARD tedavisi kullanan (dolayısıyla yüksek hastalık aktivitesine sahip) AxSpA'lı olgularda radyografik AAİ sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırdığımız çalışmaya dahil ettiğimiz 159 AAİ olgusunun yaklaşık beşte birinde AAİ saptadık. Bu sonucun, çalışma popülasyonun riskli grup olduğunu göz önüne alırsak, AxSpA olgularında radyografik olarak bir üst sınır değer oluşturması muhtemeldir. Bu konuda yapılmış çalışmalar genellikle AAİ olarak sadece aAAS'yi incelerken literatürde tüm AAİ lezyonlarını inceleyen tek olan bu çalışmada AAİ lezyonlarının %54,5'i aAAS iken %45,5 ise non-aAAS lezyonlardan oluşmaktaydı. Servikal omurga instabilitesine sahip olgularımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortalama hastalık süresi daha uzun, ilk semptom yaşı daha erken, üveit ve periferik artrit sıklığı fazla idi. Bu değişkenler arasında ise hastalık süresi, ilk semptom yaşı, sakroiliit evresi ve üveiti AAİ ilişkili prediktif faktörler olarak saptarken sadece hastalık süresini, AxSpA olgularında AAİ için bağımsız prediktif faktör olarak saptadık. Aksiyel spondiloartrit iki formu arasında (nr-AxSpA ve AS) ise AAİ sıklığı açısından bir fark saptamadık. Ayrıca sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, HLA-B27 pozitifliği, sindesmotit varlığı, kalça eklemi artrit, ESH ve CRP yüksekliğinin AAİ ilişkili olmadığını saptadık.

- Spinal tutulumun %100 olduğu AxSpA olgularında AAİ lezyonları açısından günümüzde geniş hasta grubu ile yapılacak prospektif ve sensitivitesi yüksek görüntüleme araçlarının kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

- AxSpA olgularında AAİ taranması için romatoloji derneklerinin bu konuda kılavuz önerisi veya konsensus geliştirmesi bir ihtiyaçtır.
- Nörolojik semptomlar, AAİ lezyonlarında sık karşılaşılan bir bulgu değildir. Dolayısıyla semptom dışında prediktif faktörlerin saptanması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- Güncel literatürde AxSpA ilişkili AAİ için risk faktörleri arasında, uzun hastalık süresi dışında, bir konsensus yoktur. Bu konuda AxSpA'nın özellikle ektraspinal bileşenlerinin (barsak tutulumu, üveit, periferik artrit, entezit, kalça eklemi tutulumu gibi) AAİ ile ilişkisini araştıracak ileri çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
2. Paley MA, Yang X, Hassman LM, Penkava F, Garner LI, Paley GL, et al. Mucosal signatures of pathogenic T cells in HLA-B*27+ anterior uveitis and axial spondyloarthritis. *JCI Insight*. 2024;9(16).
3. Slouma M, Rezgui S, Tbini H, Abdennadher A, Yedeas MD, Msolli L, et al. Atlantoaxial subluxation related to axial spondylarthritis: A case-based systematic review. *Mediterr J Rheumatol*. 2024;35(4):563-72.
4. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and Rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
5. Von Bechterew W. Steifigkeit der wirbelsäule und ihre verkrümmung als besondere erkrankungsform. *Neurologisches Zentralblatt*. 1893;12:426-34.
6. Murphy SN, Nguyen BA, Singh R, Brown NJ, Shahrestani S, Neal MT, et al. A brief human history of ankylosing spondylitis: A scoping review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Surg Neurol Int*. 2022;13:297.
7. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Revue du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires*. 1990;57(2):85-9.
8. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(10):1218-27.
9. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83.
10. Rudwaleit Mv, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria

for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):25-31.

11. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
12. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Treat-to-target in axial spondyloarthritis—what about physical function and activity? *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(9):565-76.
13. Rudwaleit M. New classification criteria for spondyloarthritis. *International Journal of Advances in Rheumatology*. 2010;8(1).
14. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
15. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: A systematic literature review. *Clinical Rheumatology*. 2021;40:3079-93.
16. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):305-9.
17. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(6):592-603.
18. Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunology Today*. 1990;11:137-42.
19. Colbert RA, Prahalad S. Predisposing factors in the spondyloarthropathies: New insights into the role of HLA-B27. *Current Rheumatology Reports*. 2001;3(5):404-11.
20. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186(4):2672-80.
21. Sharip A, Kunz J. Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10):1461.

22. Middleton D, Diler A, Meenagh A, Sleator C, Gourraud P. Killer immunoglobulin-like receptors (KIR2DL2 and/or KIR2DS2) in presence of their ligand (HLA-C1 group) protect against chronic myeloid leukaemia. *Tissue Antigens*. 2009;73(6):553-60.
23. Consortium A-A-AS, 2 WTCCC, Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature Genetics*. 2011;43(8):761-7.
24. Bubová K. Biomarkery zánětlivého postižení subchondrální kosti při axiální spondyloartritidě. 2020.
25. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):392-7.
26. Reveille JD, Zhou X, Lee M, Weisman MH, Yi L, Gensler LS, et al. HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):66-73.
27. Vecellio M, Cohen CJ, Roberts AR, Wordsworth PB, Kenna TJ. RUNX3 and T-Bet in immunopathogenesis of ankylosing spondylitis-novel targets for therapy? *Front Immunol*. 2018;9:3132.
28. Wordsworth BP, Cohen CJ, Davidson C, Vecellio M. Perspectives on the genetic associations of ankylosing spondylitis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:603726.
29. Dees DD, Fritz KJ, Maclaren NE, Esson DW, Sheehan Gaerig AM, Atkins RM, Knollinger AM. Efficacy of prophylactic antiglaucoma and anti-inflammatory medications in canine primary angle-closure glaucoma: A multicenter retrospective study (2004-2012). *Vet Ophthalmol*. 2014;17(3):195-200.
30. Su QY, Zhang Y, Qiao D, Song X, Shi Y, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1376525.
31. Song ZY, Yuan D, Zhang SX. Role of the microbiome and its metabolites in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2022;13:1010572.

32. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. 2009;57-70.
33. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703-10.
34. Iyer P, Hwang M, Ridley L, Weisman MM. Biomechanics in the onset and severity of spondyloarthritis: A force to be reckoned with. *RMD Open*. 2023;9(4):e003372.
35. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much more than focal insertion point inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):41.
36. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella—the evidence. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(6):858-64.
37. Manasson J, Blank RB, Scher JU. The microbiome in rheumatology: Where are we and where should we go? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):727-33.
38. Zhao S, Challoner B, Khattak M, Moots RJ, Goodson NJ. Increasing smoking intensity is associated with increased disease activity in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):239-44.
39. Nam B, Koo BS, Choi N, Shin JH, Lee S, Joo KB, Kim TH. The impact of smoking status on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis on anti-tumor necrosis factor treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:994797.
40. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, Hughes DM, Tedeschi SK, Lyu H, et al. Impact of smoking in response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: Methodologic considerations for longitudinal observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):591-9.
41. Akar S, Kaplan YC, Ecemiş S, Keskin-Arslan E, Gercik Ö, Gücenmez S, Solmaz D. The role of smoking in the development and progression of structural damage in axial SpA patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Rheumatology*. 2018;6(4):184.

42. Nam B, Koo BS, Choi N, Shin J-H, Lee S, Joo KB, Kim T-H. The impact of smoking status on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis on anti-tumor necrosis factor treatment. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:994797.
43. Jeka S, Murawska A. Ultrasonography of synovium in rheumatological diseases. *Reumatologia/Rheumatology*. 2009;47(6):339-43.
44. Jeka S. Soft tissue rheumatism. *Reumatologia/Rheumatology*. 2012;50(2):166-76.
45. Kamiński P, Wiśniewska A, Jerzak L, Żuchowski P, Jeka S, Kavanagh BP, et al. Ecophysiological determinants of the human skeletal system. *Medical Research Journal*. 2018;3(2):47-54.
46. Somers EC, Richardson B. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014;23(6):568-76.
47. Soleimanifar N, Nicknam MH, Bidad K, Jamshidi AR, Mahmoudi M, Mostafaei S, et al. Effect of food intake and ambient air pollution exposure on ankylosing spondylitis disease activity. *Advances in Rheumatology*. 2019;59:9.
48. Wang M, Fu W, Meng L, Liu J, Wu L, Peng Y, Li Z. SWE and SMI ultrasound techniques for monitoring needling treatment of ankylosing spondylitis: Study protocol for a single-blinded randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):385.
49. Huybers S, Apostolaki M, van der Eerden BC, Kollias G, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Murine TNF Δ ARE Crohn's disease model displays diminished expression of intestinal Ca²⁺ transporters. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(6):803-11.
50. Zhang J, Tang L, Qi H, Zhao Q, Liu Y, Zhang Y. Dual function of magnesium in bone biomineralization. *Advanced Healthcare Materials*. 2019;8(21):1901030.
51. Brenner M, Laragione T, Gulko PS. Short-term low-magnesium diet reduces autoimmune arthritis severity and synovial tissue gene expression. *Physiological Genomics*. 2017;49(4):238-42.
52. Sode J, Bank S, Vogel U, Andersen PS, Sørensen SB, Bojesen AB, et al. Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB

- pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1):165.
53. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, Bekmez M, Musmul A, Akçar N, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: A prospective case–control study. *Urolithiasis*. 2017;45(4):353-7.
 54. Kabata-Pendias A, Szteke B. Trace elements in abiotic and biotic environments. Taylor & Francis; 2015.
 55. Rayman MP, Pattison DJ. Dietary manipulation in musculoskeletal conditions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(3):535-61.
 56. Qamar N, John P, Bhatti A. Emerging role of selenium in treatment of rheumatoid arthritis: An insight on its antioxidant properties. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2021;66:126737.
 57. Ma Y, Zhang X, Fan D, Xia Q, Wang M, Pan F. Common trace metals in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019;56:81-9.
 58. Turrubiates-Hernández FJ, Márquez-Sandoval YF, González-Estevez G, Reyes-Castillo Z, Muñoz-Valle JF. The relevance of selenium status in rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020;12(10):3007.
 59. Frangos T, Maret W. Zinc and cadmium in the aetiology and pathogenesis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020;13(1):53.
 60. Higashimura Y, Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Mizushima K, Tanaka M, et al. Zinc deficiency activates the IL-23/Th17 axis to aggravate experimental colitis in mice. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(6):856-66.
 61. Murphy D, Sinha–Royle E, Bellis K, Harrington C, Hutchinson D. Nodular rheumatoid arthritis (RA): A distinct disease subtype, initiated by cadmium inhalation inducing pulmonary nodule formation and subsequent RA–associated autoantibody generation. *Medical Hypotheses*. 2019;122:48-55.
 62. Pessoa JC. Thirty years through vanadium chemistry. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2015;147:4-24.

63. Yang H, Chen Y, Xu W, Shao M, Deng J, Xu S, et al. Epigenetics of ankylosing spondylitis: Recent developments. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2021;24(4):487-93.
64. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, et al. MicroRNAs in axial spondylarthritis: an overview of the recent progresses in the field with a focus on ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(8):59.
65. Aslani S, Mahmoudi M, Karami J, Jamshidi AR, Malekshahi Z, Nicknam MH. Epigenetic alterations underlying autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2016;49(2):69-83.
66. Colbert R, editor. HLA-B27 Misfolding and Spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. Italy: Clinical & Exper Rheumatology Via Santa Maria; 2014.
67. Allen RL, Bowness P, McMichael A. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *Immunogenetics*. 1999;50(3):220-7.
68. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nature Medicine*. 2012;18(7):1069-76.
69. Chisălău BA, Crînguș L-I, Vreju FA, Pârvănescu CD, Firulescu SC, Dinescu ȘC, et al. New insights into IL-17/IL-23 signaling in ankylosing spondylitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(4):3493-7.
70. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nature reviews Disease Primers*. 2015;1(1):1-16.
71. Tito RY, Cypers H, Joossens M, Varkas G, Van Praet L, Glorieus E, et al. Brief report: Dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):114-21.
72. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(26):2563-74.
73. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(12):1511-21.

74. Hart FD, Maclagan N. Ankylosing spondylitis: A review of 184 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1955;14(1):77.
75. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
76. der Van Linder S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
77. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(2):569-78.
78. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):784-8.
79. Schett G, Lories RJ, D'Agostino M-A, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(12):731-41.
80. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_4):iv6-iv17.
81. Jin Y, Cheng IT, Wu D, Yan X, Lau S-L, Wong NS, et al. Imaging in psoriatic arthritis: established methods and emerging techniques. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2024;16:1759720X241288060.
82. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *The Journal of Anatomy*. 2001;199(5):503-26.
83. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Enthesitis: New insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(2):312.

84. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(2):127-32.
85. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; Implications for clinical practice. *Current Rheumatology Reports*. 2014;16:1-10.
86. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2012;4(6):413-22.
87. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22(6):554-60.
88. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):451-71.
89. Wang CR, Tsai HW. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2023;29(3):450.
90. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(18):2162.
91. Meier K, Schloegl A, Poddubnyy D, Ghoreschi K. Skin manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020;12:1759720X20975915.
92. van Gaalen FA, Rudwaleit M. Challenges in the diagnosis of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2023;37(3):101871.
93. Weisman MH. Inflammatory back pain. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2012;38(3):501.
94. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1000-8.

95. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):521-37.
96. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:ii1-ii44.
97. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
98. Baraliakos X, Herne RR. Imaging in axial spondyloarthritis. spondyloarthropathies. *An Issue of Rheumatic Disease Clinics*. 2012;38(3):513.
99. Bazzocchi A, Gómez MPA, Guglielmi G. Conventional radiology in spondyloarthritis. *Radiologic Clinics*. 2017;55(5):943-66.
100. Maksymowych WP. Imaging in axial spondyloarthritis: Evaluation of inflammatory and structural changes. *Rheumatic Disease Clinics*. 2016;42(4):645-62.
101. Wanders AJ, Landewé RB, 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 & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(8):2622-32.
102. Braun J, Baraliakos X. Imaging of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:i97-i103.
103. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG. MRI in axial spondyloarthritis: understanding an 'ASAS-positive MRI' and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiology*. 2022;51(9):1721-30.
104. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best practice & Research Clinical Rheumatology*. 2002;16(4):573-604.
105. Diekhoff T, Eshed I, Radny F, Ziegeler K, Proft F, Greese J, et al. Choose wisely: Imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(2):237-42.

106. Kim YI, Suh M, Kim YK, Lee HY, Shin K. The usefulness of bone SPECT/CT imaging with volume of interest analysis in early axial spondyloarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16:1-7.
107. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 114):35-42.
108. Lee SG, Kim IJ, Kim KY, Kim HY, Park KJ, Kim SJ, et al. Assessment of bone synthetic activity in inflammatory lesions and syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: The potential role of 18F-fluoride positron emission tomography-magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):90-7.
109. D'Agostino MA. Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24(4):375-9.
110. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: New advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372.
111. Forrester T, Badaloo AV, Persaud C, Jackson AA. Urea production and salvage during pregnancy in normal Jamaican women. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(3):341-6.
112. 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*. 1994;21(12):2286-91.
113. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):19-34.
114. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014;28(5):711-28.
115. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS), ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL), bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), bath

ankylosing spondylitis global score (BAS-G), bath ankylosing spondylitis metrology index (BASMI), Dougados functional index (DFI), and health assessment questionnaire for the spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(S11):S47-S58.

116. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(8):1876-86.
117. Kellerman RD, Rakel DP. *Conn's current therapy 2023-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2022.
118. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RB, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):130-41.
119. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: An update. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(4):205-16.
120. Yeo J, Seo MR, Park JW, Lee Y-A, Lee JH, Kang EH, et al. Literature review of non-pharmacological treatment for patients with axial spondyloarthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2024;40(1):40.
121. Kroon FP, Van Der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(7).
122. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: What, when and how? *Rheumatology*. 2020;59(Supplement_4):iv79-iv89.
123. 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. *The Lancet*. 2002;359(9313):1187-93.
124. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(5):618-27.

125. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: Longterm data of the ESTHER trial. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41(10):2034-40.
126. Harris J, Boehme A, Chan L, Moats H, Dugue R, Izeogu C, et al. Allostatic load predicts racial disparities in intracerebral hemorrhage cognitive outcomes. *Sci Rep*. 2022;12(1):16556.
127. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;400(10349):369-79.
128. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(8):1340-7.
129. Leone GM, Mangano K, Petralia MC, Nicoletti F, Fagone P. Past, present and (foreseeable) future of biological anti-TNF alpha therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4):1630.
130. Guillot X, Prati C, Sondag M, Wendling D. Etanercept for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;17(9):1173-81.
131. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2004;18:199-205.
132. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(7):2136-46.
133. Baraliakos X, Kiltz U, Kononenko I, Ciurea A. Treatment overview of axial spondyloarthritis in 2023. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2023;37(3):101858.
134. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006;333(7568):581-5.

135. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2534-48.
136. Blair HA. Secukinumab: A review in ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2019;79(4):433-43.
137. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-13.
138. Liew JW, Dubreuil M. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2022;400(10349):340-1.
139. Reijnierse M. Radiographic/MR imaging correlation of paravertebral ossifications in ligaments and bony vertebral outgrowths: anatomy, early detection, and clinical impact. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2019;27(4):641-59.
140. Reynolds H, Carter SW, Murtagh FR, Silbiger M, Rechtine G. Cervical rheumatoid arthritis: Value of flexion and extension views in imaging. *Radiology*. 1987;164(1):215-8.
141. Kauppi M. A method for classification of the posterior atlanto-axial subluxation. *Clinical Rheumatology*. 1994;13(3):492-5.
142. Bouchaud-Chabot A, Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine*. 2002;69(2):141-54.
143. Chamberlain WE. Basilar impression (platybasia): A bizarre developmental anomaly of the occipital bone and upper cervical spine with striking and misleading neurologic manifestations. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 1939;11(5):487.
144. Yonezawa T, Tsuji H, Matsui H, Hirano N. Subaxial lesions in rheumatoid arthritis: Radiographic factors suggestive of lower cervical myelopathy. *Spine*. 1995;20(2):208-514.

145. Lee JS, Lee S, Bang SY, Choi KS, Joo KB, Kim YB, et al. Prevalence and risk factors of anterior atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2321-6.
146. Lee S, Kim TH, Song Y, Joo Y, Jun JB. AB0712 Analysis of different manifestations in the cervical spine involvement of longstanding ankylosing spondylitis: Atlantoaxial Ankylosis (AAA) and Atlantoaxial Subluxation (AAS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:1148.
147. Suarez-Almazor M, Russell A. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: Association with peripheral disease. *The Journal of rheumatology.* 1988;15(6):973-5.
148. Meijers KA, van Voss SF, François RJ. Radiological changes in the cervical spine in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1968;27(4):333-8.
149. Stammers F, Frazer P. Spontaneous dislocation of the atlas: With report of a case. *The Lancet.* 1933;222(5752):1203-5.
150. Wilkinson M, Bywaters EG. Clinical features and course of ankylosing spondylitis; as seen in a follow-up of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum Dis.* 1958;17(2):209-28.
151. Leventhal MR, Maguire Jr JK, Christian CA. Atlantoaxial Rotary subluxation in ankylosing spondylitis: A case report. *Spine.* 1990;15(12):1374-5.
152. Hamilton MG, MacRae ME. Atlantoaxial dislocation as the presenting symptom of ankylosing spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18(15):2344-6.
153. Das K, Elmogy A, Murali R. Spondyloarthropathy-induced atlantoaxial collapse. Case illustration. *J Neurosurg.* 2002;97(1 Suppl):149.
154. Chien JT, Chen IH, Lin KH. Atlantoaxial rotatory dislocation with hypoglossal nerve palsy in a patient with ankylosing spondylitis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(7):1587-90.
155. Weigel RM, Capelle HH, Krauss JK. Cervical dystonia in Bechterev disease resulting in atlantoaxial rotatory subluxation and cranio-cervical osseous fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(25):E781-4.

156. Chen WS, Lee HT, Tsai CY, Chou CT. Severe atlantoaxial subluxation in early ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):353.
157. Lui NL, Inman RD. Atlanto-axial subluxation as the initial manifestation of spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):415-7.
158. Rajak R, Wardle P, Rhys-Dillon C, Martin JC. Odontoid pannus formation in a patient with ankylosing spondylitis causing atlanto-axial instability. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
159. Samartzis D, Modi HN, Cheung KM, Luk KD. A new mechanism of injury in ankylosing spondylitis: Non-traumatic hyperextension causing atlantoaxial subluxation. *Bone Joint J*. 2013;95-b(2):206-9.
160. Huang J, Zhang H. Spontaneous atlantoaxial dislocation in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2013;81(2):185-.
161. Zou MX, Wang XB, Li J, Lv GH, Deng YW, Wang B. Spontaneous atlantoaxial rotatory dislocation in a patient with ankylosing spondylitis. *Spine J*. 2015;15(4):789-90.
162. Shao J, Gao YZ, Gao K, Yu ZH. Ankylosing spondylitis complicated with atlantoaxial dislocation and destruction of the dens and lateral atlantoaxial joint: A case report. *JBJ Case Connect*. 2019;9(4):e0216.
163. Hadhri K, BenSalah M, Bellil M, Kooli M. Atlantoaxial rotatory dislocation in a patient with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):1747.
164. Yang SY, Boniello AJ, Poorman CE, Chang AL, Wang S, Passias PG. A review of the diagnosis and treatment of atlantoaxial dislocations. *Global Spine J*. 2014;4(3):197-210.
165. Kim TJ, Kim TH, Jun JB, Joo KB, Uhm WS. Prevalence of ossification of posterior longitudinal ligament in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2460-2.
166. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL, Jimenez-Gil F, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2120-5.

167. Chen WS, Lee HT, Tsai CY, Chou CT. Severe atlantoaxial subluxation in early ankylosing spondylitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2010;16(7):353.
168. Lee J, Kim J, Park J, Choe J, Kim C, Chung S, et al. Cervical spine involvement in longstanding ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):331-8.
169. Albert GW, Menezes AH. Ankylosing spondylitis of the craniovertebral junction: A single surgeon's experience. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2011;14(4):429-36.
170. Maghraoui AE, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2003;22(2):94-8.
171. Hung SC, Wu HM, Guo WY. Revisiting anterior atlantoaxial subluxation with overlooked information on MR images. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(5):838-43.