



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA SERUM
ENDOKAN SEVİYESİNİN VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEVGİ GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2021



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİT HASTALARINDA SERUM
ENDOKAN SEVİYESİNİN VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEVGİ GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ.DR. MEHMET ÇAĞLAYAN

DİYARBAKIR 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin oluşumu ve tamamlanmasında değerli fikirleri ile bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet ÇAĞLAYAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan başta Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Remzi ÇEVİK ve değerli Hocalarım'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan, manevi desteğini hep yanımda hissettiğim değerli aileme, desteği ve sabrı için kıymetli eşim Dr. İbrahim GÜNDÜZ'e ve biricik kızım Zeynep'e sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Spondiloartritler (SpA); ortak klinik, radyolojik, laboratuvar ve genetik özellikleri olan bir grup hastalığı tanımlayan ortak bir terimdir. Tutulum paternine göre baskın olarak periferik SpA ve baskın olarak aksiyel SpA (axSpA) olarak sınıflandırılabilir. Klinik takipte kullanılabilecek duyarlı bir biyobelirteç malasef yoktur. Endokan proteoglikan yapısında bir moleküldür. Endokanın akut inflamasyonda ve kronik inflamasyonun değişik basamaklarında önemli görevler üstlendiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Biz bu çalışmada axSpA tanılı hastalarda serum endokan düzeylerini ve bu düzeylerin klinik ve laboratuvar parametreler ile korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya axSpA için geliştirilmiş “Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)” sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış 30 biyolojik tedavi alan axSpA hastası, 30 non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanan axSpA hastası ve 30 bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların değerlendirilmesinde “Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAİ)”, “Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi Skoru (ASDAS)-CRP”, “Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI)”, AS yaşam kalitesi indeksi ve “Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)” kullanıldı. Demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri kayıt edildi. Eş zamanlı alınan serumda endokan düzeyleri “enzyme linked immunosorbent assay” (ELİSA) ile ölçüldü.

Spondiloartrit grubu ile kontrol grubu arasında serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ($p: 0,084$). Alt grup analizinde de 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,175$). Serum endokan düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasında negatif korelasyon ($r:-0,32$ ve $p:0,010$) ve hemogloblin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r:0,335$ ve $p:0,009$) saptandı. Sabah tutukluğu süresi ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon saptandı ($r: -0,294$ $p: 0,022$).

Sonuç olarak; serum endokan düzeylerinin axSpA tanı, takip ve patogenezendeki rollerini araştırdığımız çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Serum endokan düzeyleri bazı

laboratuvar parametreleri arasında korelasyon gözlendi. Bu moleküllerin axSpA tanı, takip ve patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması için daha büyük olgu sayılarını içeren klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Aksiyel spondiloartrit, ankilozan spondilit, endokan.



ABSTRACT

Spondylarthritis (SpA) is a collective term describing a group of diseases with common clinical, radiological, laboratory and genetic features. It can be classified as predominantly peripheral SpA and predominantly axial SpA (axSpA) according to the involvement pattern. Unfortunately, there is no sensitive biomarker that can be used in clinical follow-up. Endocan is a molecule with proteoglycan structure. Studies have shown that endocan plays an important role in acute inflammation and in different stages of chronic inflammation. In this study, we aimed to investigate serum endocan levels and the correlation of these levels with clinical and laboratory parameters in patients diagnosed with axSpA.

Thirty axSpA patients receiving biological therapy and diagnosed according to the "Assessment of Spondylarthritis International Society (ASAS)" classification criteria developed for axSpA and, 30 axSpA patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs, and 30 healthy volunteers without known disease were included in the study. "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)", "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-CRP", "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)", AS quality of life index and "Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)" was used for the evaluation of patients. Demographic, clinical characteristics and laboratory data were recorded. Endocan levels in serum taken simultaneously were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

There was no statistically significant difference in serum endocan levels between the spondylarthritis group and the control group ($p: 0.084$). There was also no statistically significant difference between the 3 groups in the subgroup analysis ($p: 0.175$). There was a negative correlation between serum endocan level and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r: -0.32$ and $p: 0.010$), and a positive correlation between serum endocan level and hemoglobin level ($r: 0.335$ and $p: 0.009$). A significant negative correlation was found between the duration of morning stiffness and serum endocan levels ($r: -0.294$ $p: 0.022$).

In conclusion, in our study in which we investigated the roles of serum endocan levels in the diagnosis, follow-up and pathogenesis of axSpA, no statistically significant difference was found between the patient and control groups. Correlation was observed between serum endocan levels and some laboratory parameters. We believe that clinical studies with larger case numbers are needed to better understand the role of these molecules in the diagnosis, follow-up and pathogenesis of axSpA.

Keywords: Axial spondylarthritis, ankylosing spondylitis, endocan.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe ve Sınıflandırma	3
2.3. Epidemiyolojisi	8
2.4. Etyopatogenez	9
2.4.1.Genetik.....	10
2.4.2.Sitokin yolları.....	11
2.4.3. Çevresel faktörler ve Mikrobiota	12
2.5. Klinik Belirti ve Bulguları.....	15
2.5.1. Kas iskelet sistemi bulguları	15
2.5.2. Kas iskelet sistemi dışı tutulum	16
2.5.3. Fizik muayene	18
2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	19
2.6.1. Laboratuvar bulguları.....	19
2.6.2. Görüntüleme bulguları	20
2.6. Tedavi	24
2.6.1. Nonfarmakolojik tedaviler	24

2.6.2. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)	24
2.6.3. Sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (cDMARD)	25
2.6.4. Anti-TNF biyolojik tedaviler	26
2.6.5. İL-17, İL-12-23 yolağını inhibe eden biyolojik tedaviler	28
2.6.6. Janus kinaz (JAK) İnhibitörleri	29
2.6.7. ACR 2019 Önerileri	29
2.7. Hastalık aktivite ve takip ölçekleri	34
2.8. Endokan	36
3. MATERYAL METOD	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Klinik Veriler	40
3.3. Kan Örneklerinin Eldesi ve Laboratuvar Verileri	40
3.4. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	42
4.2. Laboratuvar-Radyolojik Özellikler Bulguları	44
4.3. Serum Endokan Düzeyleri	47
4.4. Serum Endokan Düzeylerinin Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu	49
4.6. Radyografik ve non-Radyografik Spondiloartrit Alt Grup Verileri	51
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACR:	American College of Rheumatology
AS:	Ankilozan spondilit
ASAS:	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS:	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AxSpA:	Aksiyel spondiloartrit
BASDAI:	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi
BASFI:	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI:	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
cDMARD:	Sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
CRP:	C-reaktif protein
DXA:	Kemik dansitometrisi
ELİSA:	Enzyme linked immunosorbent assay
ESGG:	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESM-1:	Endothelial cell specific molecule-1
EULAR:	The European Alliance of Associations for Rheumatology
İBA:	İnflamatuar bel ağrısı
İBH:	İnflamatuar barsak hastalığı
IL:	İnterlökin
JİA:	Juvenil idiopatik artrit

LFA-1:	Lökosit fonksiyonu ilişkili antijen-1
MHC:	Major histocompatibility complex
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
nr-axSpA:	Radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit
NSAİİ:	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
r-axSpA:	Radyografik aksiyel spondiloartrit
SpA:	Spondiloartrit
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TNFi:	Tümör nekroz faktör inhibitörü
US:	Ultrason

ŞEKİLLER

Şekil 1 Spondiloartritlerin Etyopatogenezi	14
Şekil 2-SpA Hastalarında ASDAS-CRP Skoru	44
Şekil 3-SpA Gruplarında Radyografik Bulgular	47



TABLÖLAR

Tablo 1 Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri	4
Tablo 2 Amor Kriterleri ³⁰	5
Tablo 3 ASAS axSpA Sınıflandırma Kriterleri ³⁵	7
Tablo 4 İnflamatuar Bel Ağrısı Kriterleri ³⁷	8
Tablo 5 Radyografik Sakroiliit Evreleme	20
Tablo 6 EULAR'ın Klinik Pratikte Spondiloartrit Tanı ve Tedavisinde Görüntüleme Kullanımına Yönelik Öneriler	23
Tablo 7-Demografik Özellikler	42
Tablo 8-Hastaların Kullanmakta Olduğu Tedaviler	42
Tablo 9-SpA Gruplarının Klinik Özellikleri	43
Tablo 10- BASDAİ, ASDAS-CRP, BASFİ, AS Yaşam Kalitesi İ. ve BASMİ Skorları	44
Tablo 11 SpA ve Kontrol Grubu Laboratuvar Parametreleri	45
Tablo 12 Laboratuvar Parametrelerinin Biyolojik, NSAIİ ve Kontrol Alt Grup Analizi	46
Tablo 13- Radyolojik Özellikler	47
Tablo 14-SpA ve Kontrol Grubu Endokan Düzeyleri	48
Tablo 15-Serum Endokan Düzeyi Alt Grup Analizi	48
Tablo 16-Psöriazis ve Üveit Alt Grup Endokan düzeyleri	49
Tablo 17-Laboratuvar, Radyolojik Parametrelerin Demografik ve Klinik Aktivite İndeksleri ile Korelasyonu	50
Tablo 18-Laboratuvar Parametrelerinin Serum Endokan düzeyi ve Kendi Aralarındaki Korelasyonu	51
Tablo 19-Non-Radyografik, Radyografik SpA ve Kontrol Grubu Serum Endokan Düzeyi	52
Tablo 20-NonRadyaografik ve Radyografik SpA Alt Grup Analizi-1	53
Tablo 21-NonRadyaografik ve Radyografik SpA Alt Grup Analizi-2	54



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA); ortak klinik, radyolojik ve genetik özellikleri olan bir grup kronik inflamatuvar hastalığı tanımlayan ortak bir terimdir¹. SpA kavramı; ankilozan spondilit (AS), nonradyografik axSpA, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit/spondilit ve reaktif artrit içerir^{2,3}. Bu alt tiplerden birinin kriterlerini karşılamayan SpA'nın tipik özelliklerine sahip hastalar, farklılaşmamış (undiferansiye) SpA olarak SpA konseptine dahil edilmiştir⁴. SpA hastaları klinik prezentasyonlarına göre baskın olarak periferik SpA ve baskın olarak axSpA olan hastalar olarak sınıflandırılabilir ve bu iki alt tip arasında bir miktar örtüşme görülebilir². Bu grup hastalıkların prototipi radyografik sakroiliit ile karakterize AS'dir. Ana klinik özellikler inflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve omurganın ilerleyici hareket kısıtlılığıdır. Oligoartrit, entezopati, ön üveit sıktır ve kalp ile akciğer tutulumu nadirdir⁵. Psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığına eşlik etme durumu olabilir.

Aksiyel SpA tam olarak bilinmemekle birlikte patogeneplerinde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir⁶. HLA-B27 ve AS gelişimi arasında güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir⁷. AS gelişme riskinin yaklaşık %90'ının kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir ancak AS'li hastaların %90-95'inde HLA-B27 pozitif olmasına rağmen, AS için genetik riskin üçte birinden azını oluşturur⁷. Bu yüzden AS patogeneplerinde diğer HLA genleri ve HLA dışı genlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinlerden özellikle tümör nekroz faktör(TNF)'ün hastalık patogeneplerinde anahtar rolü vardır⁸. Ancak TNF blokajının ardından tam bir klinik remisyona sahip olmayan önemli sayıda hasta varlığı nedeniyle, diğer sitokinlerin rolleri araştırılmıştır.

Endokan (endothelial cell specific molecule 1-ESM-1), yakın zamanda tanımlanmış bir insan endotel hücresine özgü dermatan sülfat proteoglikandır⁹. Beşinci kromozomun uzun kolunda yer alan üç ekzon ve araya giren iki intron içeren tek bir gen, endokanı kodlar. Bir protein çekirdeği ve buna kovalent olarak bağlı sakkarit kısmından oluşur¹⁰. Endokan vasküler endotel tarafından eksprese edilir ve salınımı çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir¹¹. Endokan, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve neovaskülarizasyon gibi inflamasyonda

önemli olan biyolojik süreçlerde yer alır⁹. İnflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 (IL-1) ve TNF-a endokan ekspresyonunu indüklediğinden, endokan kan seviyeleri, tedaviye yanıtı, inflamasyonun varlığını ve inflamasyonun şiddetini yansıtabilir⁹. Serum endokan düzeyinin inflamatuvar romatizmal hastalıklar olan Behçet hastalığında^{12,13}, juvenil idiyopatik artrit¹⁴, romatoid artrit¹⁵ ve psöriaziste¹⁶ arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada kronik, inflamatuvar bir hastalık olan ve fonksiyonel kayıplara neden olan axSpA'da serum endokan düzeylerinin ve bu düzeylerin klinik bulgular olan ilişkisini araştırmayı amaçladık. Anlamlı sonuçların tespit edilmesi halinde, endokanın hastalık aktivitesi ve tedavi yanıt takibinde kullanılması konusunda ve endokanı hedef alan tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından literatüre önemli bir katkıda bulunacağımız kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Spondiloartrit; inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, entezit, daktilit, akut anterior üveit, psöriyazis ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi ortak klinik, radyolojik, laboratuvar ve genetik özellikleri olan bir grup hastalığı tanımlayan ortak bir terimdir¹. Bu grupta AS, nonradyografik axSpA, psöriatik artrit, İBH ilişkili artrit/spondilit, reaktif artrit ve farklılaşmamış SpA yer almaktadır²⁻⁴. Baskın klinik özelliğe göre aksiyel (başlıca omurga ve/veya sakroiliak eklem tutulumuyla karakterize) veya periferik spondiloartrit (periferik artrit, entezit ve/veya daktilit ile karakterize) olarak sınıflandırılır. AxSpA esas olarak aksiyal iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve hem radyografik olmayan aksiyel spondiloartritli (nr-AxSpA) hem de radyografik aksiyel spondiloartritli (r-AxSpA:AS) hastaları kapsar¹. Bu grup hastalıkların prototipi radyografik sakroiliit ile karakterize AS'dir. Diğer grup hastalıklar ile bir takım örtüşmeler olabilmektedir².

2.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

Ankilozan spondilit tarihi 5000 yıl kadar öncesine dayanmakta olup, Mısır'da yapılan kazılarda AS'yi düşündürür iskelet anomalileri tanımlanmıştır¹⁷. AS'yi düşündüren klinik semptomların tanımları Hipokrat ve beşinci yüzyıl nöroloğu Caelius Aurelianus tarafından yapılmıştır^{18,19}. AS'nin ilk tarihsel tanımı, Realdo Colombo tarafından 1559 yılında AS'ye özgü anormallikler ile iki iskeletin anatomik bir tanımını sağladığı De Re Anatomica adlı kitabında yer almıştır²⁰. 1693'te İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor belirgin bir eğriliği olan bir omurgaya sahip, parçalanmış bir insan iskeleti tanımladı. Ek olarak ilium, sakrum, beş lomber, 10 torasik vertebra, beş sağ ve üç sol kaburgada patolojik bulguları tanımladı²¹.

Benjamin Brodie, 1850 yılındaki kitabında üveiti AS'nin bir komplikasyonu olarak tanımlayan ilk kişiydi²². Erken hastalıkta sakroiliit ve ileri hastalıkta sindesmotitler dahil AS'nin radyografik bulguları 1930'larda Krebs, Scott, Forestier ve Robert tarafından tanımlanmıştır²³. Bu tanımlamalar AS'nin klinik seyrinin aydınlatılmasına yardımcı olmuştur ve bugün hala hastalığın tanı ve evrelemesinde kullanılmaktadır.

1940'lı yıllara kadar Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde ağırlıklı olan fikir birliği, AS'nin, romatoid artrit bir çeşidi olduğu yönündeydi²⁴. 1940'lı yılların sonlarına doğru Romatoid faktörün bulunması ve klinik pratikte sıklıkla kullanılması ile iki hastalığın ayrı antiteler olduğu görüşü ağırlık kazandı²⁵.

Romatizmal hastalıklarla ilgili artan farkındalık, AS de dahil olmak üzere farklı hastalıklar için klinik, radyolojik ve serolojik kriterlerin oluşturulmasını gerektirmiştir.

1961 tarihli Roma kriterleri AS sınıflandırması için geliştirilen ilk kriterlerdir²⁶. Roma kriterlerinin düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle 1966'da New York sınıflandırma kriterleri geliştirildi²⁷. 1973'te HLA-B27'nin keşfi Romatoid artrit ile AS'nin farklı hastalık süreçleri olduğu iddiasını daha da desteklemektedir⁷. 1977'de Calin ve arkadaşları, İBA'yı diğer kronik sırt ağrısı nedenlerinden ayırmaya yardımcı olmak için kronik İBA için kriterler önerdiler²⁸. İBA kriterlerinin geliştirilmesi ile birlikte 1984'te AS sınıflandırması için modifiye New York kriterleri geliştirildi³. Modifiye New York kriterleri, hem Roma hem de New York kriterlerinde kullanılan spesifik olmayan kronik bel ağrısının yerine İBA tanımını içerir. En az 1 klinik kriter ve radyolojik kriter olması hastanın AS olarak sınıflandırılması için yeterlidir. (Tablo 1).

Tablo 1 Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

• Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri, • Olası AS: Radyolojik kriter olmaksızın tek başına üç klinik kriter.
Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenmek ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu, 2. Lumbal omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı, 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması,
Radyolojik Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit, 2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit.

Uzun yıllar AS sınıflandırmasında Modifiye New York kriterleri kullanıldı. Kronik inflamatuvar sırt ağrısının başlaması ile kesin AS tanısının konması arasında ortalama 6 ila 8 yıl geçer²⁹. Modifiye New York kriterlerinin³ erken dönem AS

tanısını koymada yeterli duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle yeni AxSpA sınıflandırma kriterleri geliştirilme ihtiyacı olmuştur²⁹.

Hem radyolojik sakroiliitli hem de radyolojik sakroiliitsiz SpA hastalarını sınıflandırmak için iki kriter seti yaklaşık 30 yıl önce tanıtıldı: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)² kriterleri ve Amor kriterleri³⁰. Bu kriterlerin her ikisi de bu hastalık grubunun daha kapsamlı bir sınıflandırmasına yönelik çok önemli adımlardı. Kriterler undiferansiye SpA⁴ kavramını vurgulayarak daha geniş bir klinik spektrumu kapsamıştır.

Tablo 2 Amor Kriterleri³⁰

Tanı için en az 6 puan gerekli.	
Klinik semptomlar / Öykü	Skor
1 Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
2 Gluteal ağrı (yer değiştiren)	1
3 Asimetrik oligoartrit	2
4 El veya ayak parmaklarında daktilit	2
5 Topuk ağrısı veya entezopati	2
6 Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit	1
7 Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare	1
8 Üveit	2
9 Psöriyazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı	2
10 NSAİİ'ye 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde şikayetlerin tekrar başlaması	2
11 Sakroiliit (evre ≥ 2 çift taraflı veya evre ≥ 3 tek taraflı)	3
12 HLA-B27 pozitifliği veya AS, Reiter sendromu, üveit, psöriasis veya inflamatuvar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2

ESSG kriterleri, tüm SpA tiplerinin önde gelen 2 semptomuna, İBA veya asimetrik periferik oligoartrit varlığına odaklanmıştır ve bu semptomların hastaların spesifik bir SpA alt tipine atanmalarında daha önemli olduğunu vurgulamıştır. ESSG kriterlerinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle yanlış sınıflandırılan hasta oranının yüksek olduğu öne sürülmüştür²⁹. Amor kriterleri, aksiyal SpA'nın kesin sınıflandırması için en az 3 veya 4 SpA parametresinin varlığını gerektirdiğinden ESSG kriterlerinden daha üstün görünmektedir. Ancak sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme bu kriterlerin bir parçası değildir.

Türk popülasyonunda SpA için Amor ve ESSG sınıflandırma kriterlerinin değerlendirildiği bir çalışmada³¹ Amor kriterleri için duyarlılık %88,5, özgüllük %91,9, pozitif prediktif değer %93,3 ve negatif prediktif değer %86,4; ESSG kriterleri için duyarlılık %86,6, özgüllük %91,1, pozitif prediktif değeri %92,5 ve negatif prediktif değeri %84,3 olarak saptanmış.

ESSG kriterleri ve Amor kriterleri, günlük pratikte MRG'nın sık kullanımı olmadığı dönemde geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, MRG'nin sakroiliak eklemlerin aktif inflamasyonunu radyografik sakroiliit gelişiminden 8 yıl kadar önce tespit ettiği gösterilmiştir^{32,33}. Ayrıca her iki sınıflandırma kriteri de tüm SpA grubunu ele alır ve özellikle axSpA'ya odaklanmaz. TNF blokerlerinin 2000'li yılların başında piyasaya girmesi ile deformitelerin ve fonksiyonel kaybın önlenmesi için erken dönemde tedavinin başlanması ön plana çıktı. Tüm bu nedenlerden dolayı radyografik sakroiliiti olan veya olmayan hastalara uygulanabilen aksiyal SpA sınıflandırması için 2009 yılında Uluslararası Spondiloartrit Çalışma Grubu (Assessment of SpondyloArthritis International Society-ASAS) kriterleri geliştirilmiştir^{34,35}. Çalışmanın ilk basamağında 20 uzman 71 gerçek hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerini kâğıt üzerinden değerlendirdi. Değerlendirilen hastaların 69'u (%96'sı) modifiye new york kriterlerine göre sakroiliiti olmayan hastalardı. Bu nedenle bu hastalar, olası radyografik olmayan axSpA'ya sahip bir popülasyonu temsil ediyordu. Çalışmanın ikinci basamağında değişik sınıflandırma kriteri setleri 649 hasta (391'inde axSpA vardı ve 258'inde yoktu) üzerinde duyarlılık ve spesifite açısından uygulandı. Bu setler "The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)" 2008 toplantısından önceki bir ASAS toplantısında tartışıldı, uzmanlar tarafında oylandı ve nihai "ASAS axSpA kriterleri" ortaya çıktı (tablo 3)³⁵. 649 hasta tüm veri setinde değerlendirildiğinde bu kriterler %82,9 duyarlılığa ve %84,4 özgüllüğe sahipti.

ASAS axSpA kriterlerinin en önemli noktalarından bir tanesi non-radyografik aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) kavramının öne sürülmesidir. SpA semptom ve bulguları olup henüz radyografik sakroiliit gelişmediği için modifiye new york kriterlerini karşılamayan hastalar nr-axSpA olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3 ASAS axSpA Sınıflandırma Kriterleri³⁵

Giriş Kriteri	
≥ 3 ay bel ağrısı ve <45 yaş	
Yeterli Kriter	
Görüntülemelerde sakroiliit* + ≥ 1 SpA özelliği ($\geq 1/11$)	HLA B27 pozitifliği + ≥ 2 diğer SpA özelliği ($\geq 2/10$)
SpA Özellikleri	
SpA Özellikleri	Açıklama
1. İnflamatuvar bel ağrısı	ASAS kriterlerine göre 4/5 kriter; 1. <40 yaş başlangıç, 2. İstirahatle düzelme, 3. Egzersizle düzelme, 4. Gece ağrısı (yataktan kalkınca düzelme), 5. Sinsi başlangıç.
2. Artrit	Geçmişte ya da halen doktor tarafından tespit edilmiş sinovit.
3. Entezit (topuk)	Geçmişte ya da halen aşil tendon yapışma yerinde ya da plantar fasiyada muayane ile spontan ağrı ya da hassasiyet.
4. Üveit	Oftalmolog tarafından tanı konulmuş geçmişte ya da halen mevcut anterior üveit.
5. Daktilit	Geçmişte ya da halen doktor tarafından tespit edilmiş.
6. Psöriazis	Geçmişte ya da halen doktor tarafından tespit edilmiş.
7. Crohn H/Ülseratif kolit	Geçmişte ya da halen doktor tarafından tespit edilmiş.
8. NSAİİ iyi yanıt	Tam doz NSAİİ alımından 24-48 saat sonra bel ağrısının tamamen düzelmesi ya da azalması.
9. SpA için aile öyküsü	Aşağıdakilerden herhangi biri 1. ve 2. derece akrabada tespiti; 1. AS, 2. Psöriazis, 3. Reaktif artrit, 4. Üveit, 5. İnflamatuvar barsak hastalığı.
10. HLA-B27	Pozitif sonuç.
11. Yüksek CRP	CRP'yi arttıran diğer nedenler dışlandığında bel ağrısı ile birlikte CRP yüksekliği.
*Görüntülemelerde sakroiliit; - MRG'de SpA düşündürülen aktif inflamasyon/sakroiliit veya - Modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroiliit (Bilateral $\geq$ evre 2, tek taraflı $\geq$ evre 3 sakroiliit).	

Çeşitli kriterlere göre İBA sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Tablo-3'te sınıflandırma kriterleri gösterilmektedir. ASAS'ın İBA için ortaya attığı kriterler şu ana kadar en tatmin edici kriterler (duyarlılık %77, özgünlük %91,7; ASAS erken AxSpA çalışmasındaki hastalar göz önüne alındığında duyarlılık %79,6, özgünlük %72,4) olma özelliğini taşımaktadır³⁶.

Tablo 4 İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri³⁷

Calin ve ark. (4/5 kriter tanı için yeterli)	Rudwaleit ve ark. (2/4 kriter tanı için yeterli)	ASAS (4/5 kriter tanı için yeterli)
1. <40 yaş başlangıç,	Gecenin ikinci yarısında ağrı nedeni ile uyanma,	<40 yaş başlangıç,
2. >3 ay devam etmesi,	Gezici gluteal ağrının olmasıdır	İstirahatle düzelmeme
3. Egzersizle düzelme,	Egzersizle düzelme,	Egzersizle düzelme
4. Sabah tutukluğu	Sabah tutukluğu >30 dk,	Gece ağrısı (yataktan kalkınca düzelme)
5. Sinsi başlangıç olması,		Sinsi başlangıç

2.3. Epidemiyolojisi

Aksiyel SpA yaygınlığı ülkeye ve HLA-B27 prevalansına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca vaka tanımı için kullanılan kriterlerdeki çeşitlilik prevelansta değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar daha çok AS insidans ve prevelans çalışmalarıdır. AxSpA kriterlerini karşılayan bazı hastalarda AS gelişmeyeceğinden, tek başına AS'ye dayalı axSpA epidemiyolojisi, aksiyel hastalık spektrumunun gerçek insidansı ve prevalansının daha düşük saptanmasına neden olmaktadır.

AS genellikle yaşamın üçüncü on yılında ve nadiren 45 yaşından sonra ortaya çıkar³⁸. AS prevalansının global olarak %0.1 ile %1.4 arasında olduğuna inanılmaktadır³⁹. Her kıta için AS prevalans tahminleri de rapor edilmiştir: Avrupa için %0,24; Asya için %0,17; Kuzey Amerika için %0,32; Latin Amerika için %0,10 ve Afrika için %0,07³⁸. Bu rakamlar çoğunlukla HLA B27'nin coğrafi dağılımına uymaktadır⁴⁰.

Aksiyel spondiloartrit ile ilgili yapılan prevalans çalışmaları çok kısıtlıdır. Fransada yapılan bir çalışmada SpA'nın genel prevalansını tahmin etmek için ASAS sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır (aksiyel ve periferik SpA dahil). SpA prevalansının %0.43 olduğu tahmin edilmiş; bu hastaların %75'i (%0.32) ASAS axSpA kriterlerini ve %25'i periferik SpA kriterlerini karşılamıştır⁴¹. Amor ve ESSG kriterlerinden SpA özelliklerini kullanarak ABD'de axSpA prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada, axSpA prevalansı %0.9-1.4 olduğu tahmin edilmiştir⁴². Yine ABD'de yapılan bir başka çalışmada ASAS kriterlerine göre 18-44 yaş aralığında axSpA prevalansı %0,70 olarak tahmin edilmiştir, bunların yarısında AS ve yarısında radyografik olmayan axSpA vardır⁴³. AS hastalarında %90 oranında görülen HLAB27 pozitifliği axSpA hastalarında %75 oranında pozitif olarak saptanmaktadır^{7,41}.

SpA'lı hastaların yaklaşık %20'sine teşhis konulmadığı düşünüldüğünde çalışmalarda gösterilen prevalanslardan daha yüksek oranda hasta sayısının olduğu kabul edilmektedir.

Türkiye'de İzmir bölgesinde yapılan bir çalışmada prevalansın AS için %0.49 ve SpA için %1.05 olduğu tespit edilmiştir. AS prevalansı erkeklerde %0.54 ve kadınlarda %0.44 ve SpA prevalansı erkeklerde %0.88 ve kadınlarda %1.22 olarak tespit edilmiştir⁴⁴.

Radyografik aksiyel spondiloartrit için erkek-kadın oranı 2/1 ve radyografik olmayan axSpA için oran 1/1 olduğu gösterilmiştir¹.

2.4. Etyopatogenez

Patogenez üzerine yapılan çalışmaların çoğu, AS üzerine yapılmıştır¹. Nonradyografik SpA'yı içeren axSpA etyopatogenezine yönelik çalışmaların sayısı azdır. Aksiyel spondiloartritlerin etyopatogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

2.4.1.Genetik

Ankilozan spondilitli ikizlerde yapılan çalışmalara dayanarak, etyopatogeneizde %90'dan fazla genetik katkı olduğu tahmin edilmektedir⁴⁵. Monozigotik ikizlerde konkordans %63, dizigotik ikizlerde %15, birinci derece akrabalarda %8.2'dir. Bu rakamlar, genel popülasyonda görülme oranı (%0,1) ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir^{45,46}.

AS gelişiminde 6. Kromozom üzerinde yer alan “major histocompatibility complex (MHC)” bölgesinin genetik katkısı %50 civarındadır⁴⁷. HLA-B27 ve AS arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında gösterilmiştir⁷. MHC sınıf I aleli olan HLA-B27 varlığı, ABD popülasyonunun %6'sında, AS'li hastaların %90'ından fazlasında pozitif olduğu tespit edilmiştir⁴⁸.

HLA-B27'nin 50'den fazla moleküler alt tipi tanımlanmıştır⁴⁹⁻⁵¹. En yaygın alt tiplerden HLA-B*2705, B*2702, B*2704 ve B*2707'nin SpA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁷. HLA-B*2706 ve B*2709'un iki alt tipi, AS ile ilişkili görünmemektedir^{49,52}.

Her HLA-B27 pozitif bireyde hastalığın oluşmaması, HLA-B27'nin farklı allellerinin varlığı ve Ag sunan hücrelerin sunum düzeylerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁵³. HLA-27'nin AS gelişimindeki rolü, değişik mekanizmalar ile açıklanmaktadır⁴⁷;

- Artritogenik peptit hipotezi: HLA-B27 (+) bir birey artrit nedeni bir patojenle enfekte olduğunda, eklemlerde HLA-B27 spesifik, sitotoksik T-hücresi aracılı bir otoimmün yanıt başlatılır. T-hücreleri kronik inflamasyonla sonuçlanan sitotoksositeye yol açar.
- HLA-B27'nin uygunsuz kıvrımlanması teorisi: Uygun olmayan şekilde katlanmış HLA-B27, destrüktif bir CD8+ T hücre otoreaktivitesine yol açarak hastalık sürecini tetikleyebilir.
- AS'nin hücre içi bakterileri öldürme değişikliğinden kaynaklı uzamış hücre içi bakteri varlığı,
- Moleküler benzerlik teorisi: HLA-B27 ve yabancı peptit arasındaki moleküler benzerlik otoimmün yıkıma yol açmaktadır.

HLA-B27 negatif SpA hastalarında ortalama hastalık başlangıç yaşının HLA-B27 pozitif hastalara göre daha geç olduğu ve hastalığın seyrinin bu iki grup arasında farklı olduğu gösterilmiştir⁵⁴. Ortalama semptom başlangıç yaşı HLA-B27 (-) olanlarda 27.7 ve HLA B27(+) AS'de 24.8 ($P < 0.01$) olarak tespit edilmiş. Ortalama tanı yaşı sırasıyla 39.1 ve 33.2 yıl; ortalama tanı gecikmesi sırası ile 11.4 yıl ve 8.5 yıl olarak tespit edilmiş. Akut ön üveit prevalansı HLA-B27 pozitif olanlarda daha yüksek saptanmıştır.

Türkiyede yapılan 112 hasta ve 55 kontrolü kapsayan bir çalışmada⁵⁵ HLA-B27'nin hastaların %70'inde pozitif olduğu ve daha genç yaş, üveit ve semptomdan tanıya kadar geçen daha kısa süre ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

HLA-B27, hastalık patogenezinde tartışmasız kritik bir rol oynamasına rağmen, yapılan son çalışmalar genel genetik riskin %40'ından daha azına katkıda bulunduğunu, öte yandan MHC'nin tüm etkisinin ise yaklaşık %50 olduğunu ileri sürmüştür⁴⁵. Genel popülasyondaki HLA-B27 taşıyıcılarının %5'inden daha azında hastalık gelişir⁴⁵. Bu yüzden AS'de HLA-B27'ye ek olarak başka MHC genleri de suçlanmıştır. HLA-B60'ın, Avrupa ve Tayvan'dan hem HLA-B27 pozitif hem de negatif bireylerde AS riskini arttırdığı açıklanmıştır^{56,57}. MHC sınıf II alelleri, HLA-DRB1*01 ve DRB1*04 alelleri dahil olmak üzere AS genetiğinde rol oynadığı düşünülmektedir^{58,59}. Ek olarak, HLA-DRB1*08, hem AS varlığında üveitle, hem de genç başlangıçlı AS ile ilişkilendirilmiştir⁶⁰. HLA sınıf I sunumundan önce peptit kırılmasında yer alan bir endoplazmik retikulum aminopeptidazını kodlayan ERAP1, yalnızca HLA-B27 pozitif bireylerde AS riskini etkiler⁶¹.

2.4.2.Sitokin yolakları

Aktif olan SpA hastalarında yüksek olarak saptanan serum IL-6 düzeyinin anti-TNF tedavisi ile düştüğü tespit edilmiştir⁶². AS hastalarında TNF ekspresyonunun arttığı bilinmekle birlikte serum TNF düzeyi ile ilgili çelişkili çalışmalar vardır⁶³. Yapılan bir çalışmada serum TNF düzeylerinin arttığı ancak klinik parametreler ile korele olmadığı gösterilmiştir⁶⁴. Bir başka yayında AS'de TNF- α sekresyonunun azalmış olduğu tespit edilmiştir⁶⁵. Etanercept tedavisi ile TNF düzeyinin yükseldiği infliximab ile düştüğü tespit edilmiştir⁶³. Bir başka çalışmada AS ve kontroller

arasında TNF-alfa veya IL-10 seviyelerinde fark izlenmemiş⁶⁶. Bir başka çalışmada TNF-alfa düzeyinin AS hastalarında yüksek olduğu ve TNF-alfa, C-reaktif protein (CRP), BASDAI ile korele olduğu tespit edilmiştir⁶⁷. En önemlisi, inflamasyonun birincil bölgesi olan sakroiliak eklemden yüksek miktarda TNF sekresyonu olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Tüm bu çalışmalar göz önünde alındığında TNF sistemik olarak yükselmemiş gibi görünse de, lokal olarak yüksek oranda salgılanır. Ayrıca antiinflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan IL-10 üreten T hücre düzeyleri aktif AS hastalarında inaktif AS hastalarına göre düşük bulunmuştur⁶⁹.

IL-23R birinci kromozom üzerine yerleşmiş ve İBH, psöriazis ve AS gelişiminde önemli rol oynayan non-MHC genidir⁷⁰. IL-23/ IL-17 yolu, AS patofizyolojisinde önemli bir rol üstlenir. IL-23, IL-12 ailesine ait bir sitokindir. IL-6 ve TGF- β Th17 hücreleri üzerinde IL-23R sunumunu artırır. IL-23 CD4+ T-hücrelerinin IL-17 üreten Th17 hücrelerine dönüşümünü başlatır. AS'li hastalarda dolaşımdaki kan IL-23R pozitif IL-17 üreten T hücrelerinin oranı yüksek bulunmuştur⁷¹.

Dickkopf-1 osteoblastogenezis ve yeni kemik oluşumu inhibitörüdür. TNF- α tarafından indüklenir. AS'li hastalarda TNF- α düzeyinin düşük olması nedeniyle plazma dickkopf-1 düzeyi düşer, kemik yapım ve yıkımı dengesi yapım lehine bozulur⁷².

2.4.3. Çevresel faktörler ve Mikrobiota

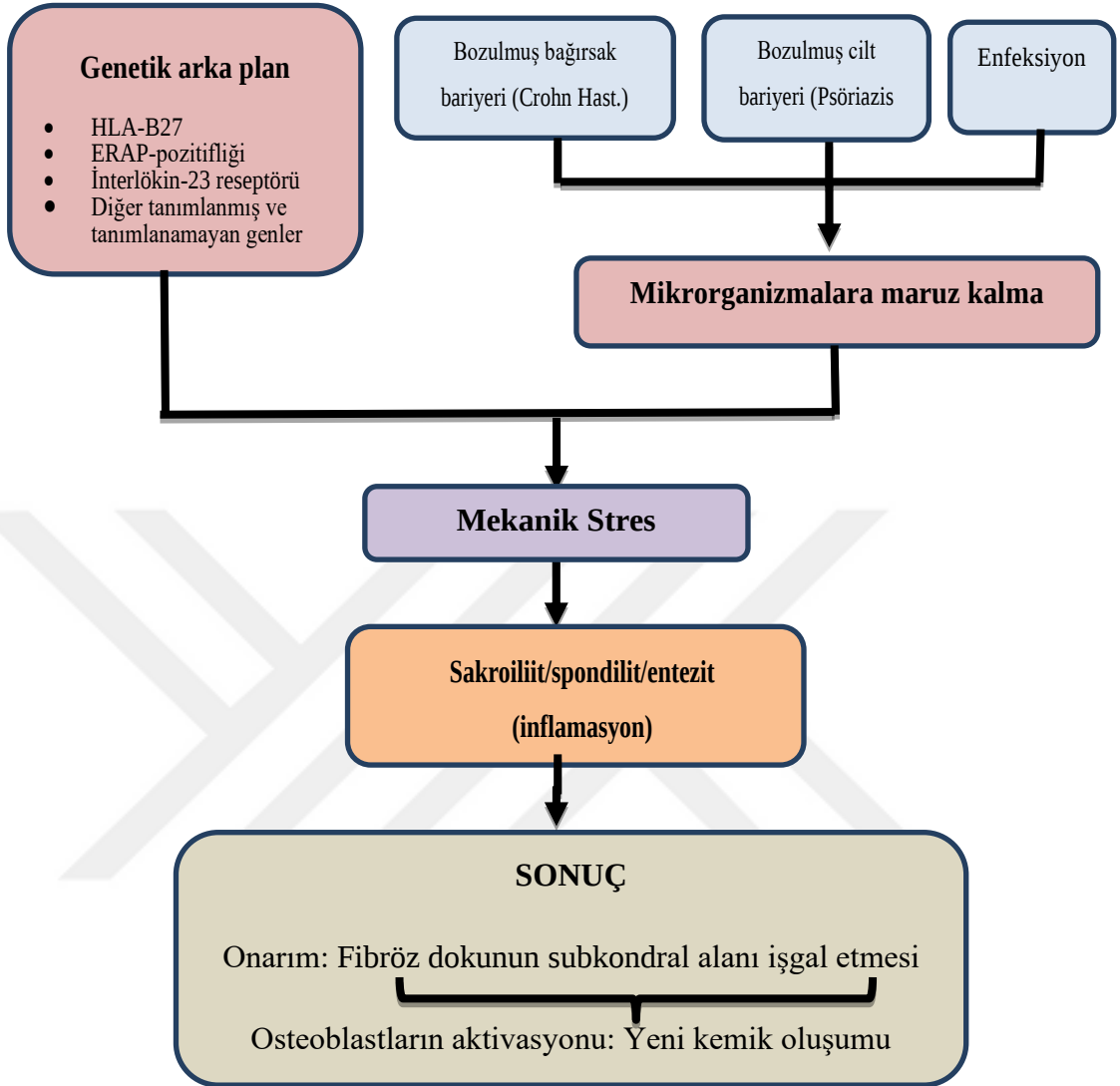
Dermal (psöriazis) ve mukozal (inflamatuvar barsak hastalığı) yüzeylerin bariyer hasarı ve bunu takiben bağışıklık sisteminin mikroorganizmalara maruz kalması, patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda değişmiş bir mikrobiyota tanımlanmıştır ve bağırsak mikrobiyotası da spondiloartritte önemli bir rol oynayabilir^{73,74}. AS hastalarında ve birinci derece akrabalarında, bağırsak geçirgenliği artmıştır, bu nedenle belki de bağırsak mikroorganizmalarına daha fazla sistemik maruziyet söz konusudur⁷⁵.

K. pneumoniae AS gelişiminden sorumlu tutulan olası bir çevresel etiyolojik ajandır^{53,76}. Moleküler benzerlik teorisi ile AS patogenezinde yer alır. HLA-B27 ile çapraz reaksiyona yol açmaktadır. Klebsiella'nın bazı izolatlarına yönelik antikorların

HLA B27+ lenfositleri için sitotoksik olduğu bildirilmiřtir⁷⁷. Klebsiella'nın püA proteini ile kollajen arasında benzerlikler vardır. Tip I kollajene karşı gelişen antikorların aksiyel iskelette fibröz doku birikmesine neden olduğu ve entezitten sorumlu olduğu düşünölmektedir⁷⁰. Tip IV kollajene karşı gelişen antikorların ise AS'li olgularda görölen akut anterior üveit gelişimini tetiklediği düşünölmektedir^{78,79}. Aşırı nişasta içeren gıdaların tüketimi barsakta artmış Klebsiella yoğunluğuna neden olur ve sonuğa hastalık aktivasyonuna neden olur^{53,78}. Bu amaçla kullanılan moksifloksasin hastalık aktivitesinde etkili olduğu bir çalışmada gösterilmiřtir⁸⁰.

Mekanik stres, inflamasyonun başlaması ve muhtemelen sürdürölmesi için önemli olabilir ve hastalık sürecinin neden iskeletin ağırlık taşıyan kısımlarını en çok etkilediğini açıklayabilir⁸¹.

Şekil 1 Spondiloartritlerin Etyopatogenezi



2.5. Klinik Belirti ve Bulguları

Spondiloartritler zengin artiküler ve ekstraartiküler bulguları olan bir hastalık grubudur. Bir veya daha fazla ekstraartiküler bulguların varlığı axSpA'nın prognozunu ve yaşam kalitesini etkileyebilir⁸²⁻⁸⁵. Ayrıca, ekstraartiküler bulgular tedavi kararlarını etkileyebilir. Bu yüzden hastalar artiküler ve ekstraartiküler bulgular açısından detaylı bir şekilde incelenmelidir.

2.5.1. Kas iskelet sistemi bulguları

İnflamatuar bel ağrısı (İBA): Kronik sırt ağrısı, AS hastaları da dahil olmak üzere axSpA hastalarında önde gelen bir semptomdur^{29,86}. Sakroiliak eklemlerin/alt omurganın inflamasyonundan kaynaklanan sırt ağrısını diğer nedenlerden klinik olarak ayırt etmek gerekir. 40 veya 45 yaşında başlayan bel ağrısı⁵⁴, 3 aydan uzun süren ağrı⁸⁷, sinsi başlangıç göstermesi³⁶, 30 dakikanın üzerinde sabah tutukluğu olması⁸⁸, egzersizle ağrıya iyileşme, dinlenmek ile şikayetlerin artması ve değişken kalça ağrısı İBA'nın başlıca özellikleridir. Gece uykudan uyandıran bel ağrısı olması en yüksek özgüllüğe sahip özelliğidir⁸⁹. Tek bir parametrenin hiçbirisi İBA'yı mekanik bel ağrısından yeterince ayıramaz. Buna karşılık, birkaç kombine parametre setinin duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığı yapılan sınıflandırma kriterleri ile gösterilmiştir³⁷. Çeşitli “inflamatuar bel ağrısı kriterleri” Tablo-4'te gösterilmiştir. ASAS kriterleri %77.0 duyarlılık ve %91.7 özgüllüğe sahiptir³⁶.

Periferik eklemler: Periferik artrit genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir ve genelde alt ekstremitelerin büyük eklemlerini etkiler, ancak üst ekstremiteleri de etkileyebilir². Sıklıkla asimetrik bir tarzda bir tutulum görülür ve erezyon beklenmez. Ultrason (US) ile yapılan bir çalışmada %46 hastanın eklemlerinde patolojik değişiklikler tespit edilmiştir⁹⁰. Ultrason bulguları pozitif olan grupta daha yüksek hastalık aktivitesi ve artmış CRP insidansı daha sık gözlenmiştir. Eklemler genellikle şiş ve ağrılıdır ancak kızarıklık beklenmez. Hastaların yaklaşık %20'sinde aksiyel eklem olarak değerlendirilen kalça ve omuz eklemleri etkilenir⁸⁶. Kalça tutulumu kötü bir prognostik işaret olarak kabul edilir⁹¹.

Entezit: Tendonların, bağların veya kapsülün kemiğe yapışma yerindeki inflamasyona entezit denir. En sık aşil tendonunun ve plantar fasiyanın insersiyosu

etkilenir. Sadece klasik bölgelerde değil, omurga, tibial tüberkül, büyük trokanter, iskiyal tuberosit ve ön göğüs duvarı gibi herhangi bir entez bölgesi etkilenebilir¹. Ultrason ile yapılan bir çalışmada %18 hastanın tendonlarında patolojik değişiklikler tespit edilmiştir⁹⁰. Ağrılı tendonu olan hastalarda en sık ultrason bulgusu olarak tenosinovit tespit edilmiştir.

Daktilit: Pür AxSpA'da nadiren görülür. Etkilenen parmakta sosis benzeri şişlik görülür. Sinovit, entezit, tenosinovit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur³⁷.

2.5.2. Kas iskelet sistemi dışı tutulum

Yapılan bir metaanalizde⁹² üveit prevalansı %25.8, sedef hastalığı prevalansı %9,3'tür İBH prevalansı %6,8 olarak tespit edilmiş.

Üveit: Ankilozan spondilitin en yaygın, klinik olarak önemli eklem dışı belirtisidir ve AS hastalarının %50 kadarında görülür^{93,94}. AS ile ilişkili üveit, erkekleri kadınlardan biraz daha sık etkiler ve üveit gelişenlerin yaklaşık yarısı HLA-B27 pozitif olma eğilimindedir⁹⁵. AS ile ilişkili üveit, ani başlangıçlı ve genellikle anterior üveit şeklindedir⁹⁵. Hastalarda tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi, lakrimasyon artışı ve görme bulanıklığı şeklinde prezente olur. Üveit formuyla ilişkili görsel prognoz mükemmeldir ve çoğu hasta, genellikle 2 ay içinde, bir atak geçtikten sonra tam görme kazanır. Hastaların bir kısmında (%25-40) üveit tekrarlar. Tekrarlayan hastalarda zamanla posterior sineşi ve glokom gelişebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı: Aksiyel spondiloartrit hastalarının %6'sında İnflamatuvar barsak hastalığı gelişmektedir⁹⁶. Yapılan bir başka çalışmada asemptomatik dahi olsa genel olarak, SpA'lı hastaların %46,2'sinde mikroskopik bağırsak inflamasyonu olduğu gösterilmiştir⁹⁷. Erkek cinsiyet, BASDAİ ile ölçülen yüksek hastalık aktivitesi, BASMI ile ölçülen kısıtlı spinal hareketlilik ve genç yaş mikroskopik bağırsak inflamasyonu ile ilişkilendirilmiş.

Kardiyovasküler sistem etkilenmesi: Kalp hastalığı ile AS arasında kesin bir ilişki vardır. Üç farklı şekilde kardiyak tutulum söz konusu olabilir: Aortit ve aort

yetmezliği, atriyoventriküler düğümün iletim bozuklukları ve miyokard tutulumuna bağlı olası bir sol kalp yetmezliği⁹⁸.

Pulmoner sistem etkilenmesi: İnterstisyel akciğer hastalığı, apikal fibrozis, sekonder enfeksiyon ve azalmış göğüs duvarı hareketinden kaynaklanan solunum kısıtlaması iyi bilinen pulmoner komplikasyonlardır^{99,100}. Radyografik çalışmalarda¹⁰¹ %8, göğüs yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi çalışmalarında¹⁰² %61 ve solunum fonksiyon testi çalışmalarında¹⁰³ %18 akciğer tutulumu olduğu gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testi ile yapılan çalışmada normal pulmoner fonksiyona sahip AS hastaları ile bozukluk olan hastaların anti-TNF tedavisi almaları açısından anlamlı farklılık görülmemiş. Apikal fibrozis, özellikle daha uzun hastalık süresi olan ciddi vakalarda en iyi bilinen pulmoner komplikasyonlardan biridir; erken tutulum tek taraflı veya asimetrik olabilir, ancak çoğunlukla, bilateral apikal fibrobüllöz lezyonlara dönüşür. AS'li hastalarda kostovertebral eklemlerin füzyonu, torasik omurganın ankilozu veya ön göğüs duvarı tutulumu restriktif tipte akciğer hastalığına neden olabilir.

Renal tutulum: Klinik prezentasyon böbrek fonksiyonunda asemptomatik bozulma, mikroskobik hematüri ve proteinüriden nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişir¹⁰⁰. Yakın tarihli yapılan bir çalışmada AS'li erkeklerin %3.4'ü ve kadınların %2.1'i arasında böbrek komplikasyonları teşhis edilmiştir¹⁰⁴. Renal tutulumu olan olguların %62'sinde renal AA amiloidozu, %30'unda IgA nefropatisi görülmüştür¹⁰⁰. Bu çalışmada anti-TNF tedavisinin amiloidoz gelişimini azalttığı ifade edilmiştir. Mezangioproliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz ve fokal proliferatif glomerülonefrit vakaları nadiren bildirilmiştir¹⁰⁵. Amiloid nefropatisi sıklıkla, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine ilerleyebilen proteinüri şeklinde prezente olur.

Nörolojik tutulum: AS'de, atlantoaksiyel subluksasyon veya vertebra kırıklarının bir sonucu olarak omurilik veya sinir sıkışması, kauda ekuina, transvers miyelit dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik komplikasyonlar tanımlanmıştır^{106,107}. Minör travmalar rijit, ankiloze omurgada kırıklara yol açabilir ve ağrı hastalık aktivitesine bağlanabileceğinden tanı gecikebilir. Antlantoaksiyel subluksasyon

periferik artrit varlığı, yüksek CRP ve anti-inflamatuar ilaçların başarısızlığı ile ilişkilidir. En sık görülen klinik belirtiler miyelopati (%75), güçsüzlük (%50) ve sınırlı servikal harekettir (%37)¹⁰⁰. Erken tanıma ve cerrahi stabilizasyon, omurilik yaralanmasını önlemek için tedavinin temelidir. Uzun süreli AxSpA'lı hastalarda nadir fakat ciddi bir komplikasyon olan kauda ekuina sendromu görülebilir¹⁰⁷. Semptomlar araknoidite bağlı lumbosakral sinir kökü hasarına bağlı gelişir.

2.5.3. Fizik muayene

Erken tanı için fizik muayene tanının önemli bir parçasıdır. İncelemlerle hastanın postürü değerlendirilmelidir. Hastalığın ilerlemesi ile karakteristik postür olan lomber lordoz kaybı, torasik kifoz artışı ve boyunda öne doğru fleksiyon görülür.

Periferik artrit açısından özellikle alt ekstremitelerde büyük eklemlerin muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca entezit açısından entez bölgelerinde presyonla hassasiyet varlığı aranmalıdır. Sakroiliak eklem tutulumu açısından presyonla veya özel testler (fabere, mennel ve gealsen) ile hassasiyet aranmalıdır.

Spinal mobilite değerlendirmesi için Bath Ankilozan Spondilit Meteorolojik İndeks (BASMI) kullanılır. Bu indeks tragus-duvar mesafesi, servikal rotasyon, modifiye Schober testi, lateral spinal fleksiyon ve intermalleolar mesafenin değerlendirildiği kombine bir ölçümdür¹⁰⁸. Modifiye Schober testi ölçümü için venüs gamzeleri birleştirilerek, bu çizginin 10 cm üstüne ve 5 cm altına bir işaret konularak hastanın maksimum anterior fleksiyon yapması istenir. İşaretlenen iki nokta arasındaki mesafenin en az 20 cm olması beklenir. Ayrıca göğüs ekspansiyon ölçümü yapılabilir. Bunun için eller başın üzerine konur, maksimum inspirasyon ve maksimum ekspirasyonda dörüncü interkostal aralıktan yapılan ölçüm arasındaki fark alınır.

2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

2.6.1. Laboratuvar bulguları

Aksiyel SpA tanısı için diagnostik bir laboratuvar testi yoktur. Akut faz yanıtı ile hastalık aktivasyonunun düşük korele olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰⁹⁻¹¹². Hastaların %40-75'inde yüksek ESH ve CRP düzeyleri görülmüştür. Pür aksiyel tutulumu olan hastalara göre üveiti olan, periferik eklem tutulumu olan veya İBH olanlarda akut faz değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür¹⁰⁹. BASDAI değeri ile akut faz reaktanları değerleri analiz edildiğinde, CRP ile BASDAI arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür¹¹⁰. Bir başka çalışmada CRP, ESH ve 3 hastalık aktivitesi değişkeni arasında orta ila zayıf korelasyon görülmüştür¹⁰⁹.

AS'li hastaların çoğunluğunda (%86) dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonlarının arttığı ortaya koyulmuştur¹¹¹. Bu çalışmada IL-6, AS için akut faz reaktanlarından daha hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, IL-6 ile herhangi bir klinik değişken arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

İnfliximab tedavi sonrası akut faz yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada¹¹³ ilk infüzyondan 2 hafta sonra ESH, CRP ve trombosit yanıtının kombine kullanımı, tedaviye yanıt verenleri %81.3 duyarlılık ve %72.7 özgüllükle yanıt vermeyenlerden ayırdığı ortaya koyulmuştur. Her bir akut faz reaktanı tek başına kullanıldığında ayırt edici güç çok daha az gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada AS hastalarının %28.8'inde anemik sendrom bulunmuştur¹¹⁴. Anemiler %44,1 oranında kronik hastalık anemisi, %29,4 oranında demir eksikliği olan kronik hastalık anemisi ve %23,5 oranında pür demir eksikliği anemisi şeklinde tespit edilmiştir. Aktif hastalık süreci ile anemik sendromun ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir. Aneminin varlığı ve şiddeti, ASDAS-CRP, BASDAI ve serum IL-6 ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.6.2. Görüntüleme bulguları

Sakroiliak eklemlerin ve omurganın görüntülenmesi axSpA tanısında, sınıflandırılmasında ve izlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Konvansiyonel radyografiler, sakroiliit gibi AS ile ilişkili yapısal değişiklikleri göstermek için kullanılmıştır ve halen kullanılmaktadır. Radyografik bulgular ilk olarak iliak kartilajda subkondral erezyon, eklem aralığında yalancı genişleme olarak başlar, zamanla reaktif skleroz, eklem aralığında daralma ve köprüleşmeler ile devam eder ve son dönemde ankiloz ile sonuçlanır. Bulgular başlangıçta asimetrik olabilir zamanla simetrik olur. Hem iliak hem de sakral yüzeyin tutulması önemlidir.

AS tanısı için uzun süredir radyografik sakroiliit çok önemli olarak kabul edilmektedir¹¹⁵. Konvansiyonel radyografi 1961 Roma kriterlerinin ve 1984 modifiye New York kriterlerinin bir parçasıdır^{3,26}. Modifiye New York kriterlerine göre radyografik olarak bilateral evre 2-4 veya tek taraflı evre 3-4 sakroiliit olarak kabul edilir. Sakroiliit evrelemesi Tablo-5’te gösterilmiştir²⁶.

Tablo 5 Radyografik Sakroiliit Evreleme

Evre	Bulgu
Evre-0	Normal
Evre-1	Şüpheli değişiklikler:
Evre-2	Minimal değişiklikler: Eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın lokalize erezyon ve/veya skleroz
Evre-3	Belirgin değişiklikler: Erezyon, skleroz, eklem mesafesi değişiklikleri, parsiyel ankiloz bulguları veya kombinasyonu,
Evre-4	Şiddetli değişiklikler: Total ankiloz.

Omurga tutulumu^{116,117} genel olarak lumbosakral birleşkeden başlar. Nadiren sakroiliak eklem tutulumu olmadan aksiyel tutulum olabilir. Vertebra anterior kenarında küçük erezyon romanus belirtisi olarak adlandırılır. Radyografik olarak zamanla bu bölgede skleroz oluşur “parlak kenar bulgusu” olarak adlandırılır. Vertebra korpusunun konkav üst ve alt yüzeylerinin anteriorunda oluşan erezyon, sonrasında gelişen periost reaksiyonu ve yeni kemik oluşumu sonucunda “kareleşme” görülür. Anulus fibrozisin dış katmanlarının ossifiye olması sonucu ince

sindesmofitler gelişir. Zamanla diğer vertebraların hepsine yayılır. Lateral grafide “Bambu kamışı” görünümü oluşur. Posterior interspinoz ligaman ossifikasyonu ve faset eklem füzyonu beraber olduğunda AP grafide üçlü ray görünümü oluşur.

Bununla birlikte, hem düz radyografinin hem de bilgisayarlı tomografinin önemli sınırlamaları vardır, çünkü bunlar eklemlerin sadece yapısal hasarını saptarlar. Aktif inflamasyonu göstermede yetersizdir. X-ışını incelemesi ile yapısal hasarın görülebilmesi için birkaç yıl boyunca sürekli veya dalgalı hastalık aktivitesi gerekebilir^{32,118}. Olası AS’li 54 hastada 10 yıllık takip sonucu 32 hastada (%59) New York kriterlerine göre kesin AS geliştiği, 10 hastada (%19) olası/farklılaşmamış spondiloartrit geliştiği ve 12 hastada başka tanımlar geliştiği tespit edilmiştir¹¹⁸. Yine aynı çalışmada HLA B27 pozitif 41 hastanın 29’u (%71) ve HLA B27 negatif 13 hastanın 3’ünde (%23) kesin AS gelişmiştir.

Son 20 yılda SpA’da görüntüleme alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1990’ların başından beri manyetik rezonans görüntüleme (MRG); sakroiliak eklemlerdeki, omurga ve diğer eklemlerdeki inflamasyonu göstermek için giderek daha fazla kullanılmıştır. Aktif inflamatuvar lezyonların, düz radyografilerde kesin lezyonlar saptanmadan çok önce MRG’de görünür hale geldiği netlik kazanmıştır²⁹. Pozitif aktif sakroiliak eklem MRG bulgusunun SpA riskini 9 kat arttırdığı gösterilmiştir¹¹⁹. Sakroiliak eklem MRG’de görülen aktif sakroiliitin sensitivitesi %93-97 arasında, spesifite %90-97 arasında değişmiştir^{29,119}. ASAS kriterlerinden önceki kriterlerin hiçbirinde MRG sınıflandırma kriterleri içerisinde yer almamıştır.

ASAS’ın radyolog ve romatologlar ile yapmış olduğu bir çalışmada¹¹⁵ SpA ile ilişkili kemik iliği ödemi/osteitis, sinovit, entezit ve kapsüliti MRG ile tespit edilebilen aktif inflamatuvar lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülür. Bunlar arasında, aktif sakroiliitin tanımlanması için kemik iliği ödemi /osteitisin varlığı şart koyulmuştur. MRG ile skleroz, erozyon, yağ birikimi ve ankiloz gibi yapısal hasar lezyonları da tespit edilebilir. Ancak şu anda, yapısal hasar lezyonlarının tanı ve sınıflandırma için tam yeri net değildir.

EULAR tarafından klinik pratikte spondiloartrit tanı ve tedavisinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımına yönelik 2015 yılında yayınlanan önerileri Tablo-6’da özetlenmiştir¹²⁰.



Tablo 6 EULAR'ın Klinik Pratikte Spondiloartrit Tanı ve Tedavisinde Görüntüleme Kullanımına Yönelik Öneriler

Aksiyel SpA Önerileri	
1	a AxSpA'nın bir parçası olarak sakroiliiti teşhis etmek için ilk görüntüleme yöntemi olarak konvansiyonel radyografi önerilir. Genç hastalar ve kısa semptom süresi olanlarda, SI eklemlerinin MRG'si alternatif bir ilk görüntüleme yöntemidir. b Klinik özellikler ve konvansiyonel radyografi ile axSpA tanısı konulamıyorsa ve axSpA'dan hala şüpheleniliyorsa, SI eklemlerinin MRG'si önerilir. Aksiyel SpA'yı teşhis etmek için omurganın MRG'si genellikle önerilmez. c Aksiyel SpA tanısında konvansiyonel radyografi ve MRG dışındaki görüntüleme yöntemleri genellikle önerilmez.
2	SI eklemlerinin ve/veya omurganın MRG'si aksiyel SpA'daki hastalık aktivitesini değerlendirmek ve izlemek için kullanılabilir ve klinik ve biyokimyasal değerlendirmelere ek bilgi sağlar. MRG'nin ne zaman tekrarlanacağına dair karar klinik koşullara bağlıdır. Genel olarak, STIR dizileri inflamasyonu saptamak için yeterlidir ve kontrast madde kullanımına gerek yoktur.
3	SI eklemlerinin ve/veya omurganın geleneksel radyografisi, aksiyel SpA'da yapısal hasarın, özellikle yeni kemik oluşumunun uzun süreli izlenmesi için kullanılabilir. Yapılırsa iki yılda birden daha sık tekrarlanmamalıdır. MRG ek bilgi sağlayabilir.
4	Ankilozan spondiliti (radyografik olmayan axSpA değil) olan hastalarda, yeni sindesmofitlerin gelişimini öngören sindesmofitleri saptamak için lomber ve servikal omurganın ilk konvansiyonel radyografisi önerilir. MRG (vertebral köşe inflamatuvar veya yağlı lezyonlar) yeni radyografik sindesmofitlerin gelişimini tahmin etmek için de kullanılabilir.
5	Özellikle AS'li hastalarda MRG'de yoğun inflamasyon (kemik iliği ödemi), axSpA'da anti-TNF-alfa tedavisine iyi klinik yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu nedenle MRG, klinik muayene ve CRP'ye ek olarak anti-TNF-alfa tedavisine başlama kararında yardımcı olabilir.
Periferik SpA Önerileri	
6	Periferik SpA'dan şüphelenildiğinde, SpA tanısını destekleyebilecek periferik enteziti saptamak için US veya MRG kullanılabilir. Ayrıca periferik artrit, tenosinovit ve bursiti saptamak için US veya MRG kullanılabilir.
7	US ve MRG, periferik SpA'daki hastalık aktivitesini (özellikle sinovit ve entezit) izlemek için kullanılabilir ve klinik ve biyokimyasal değerlendirmelere ek bilgi sağlar. US/MRG'nin ne zaman tekrarlanacağına dair karar klinik koşullara bağlıdır. Yüksek frekanslı renkli veya güçlü Doppler'li US, inflamasyonu tespit etmek için yeterlidir ve kontrast USG kullanılmasına gerek yoktur.
8	Periferik SpA'da, klinik senaryo yapısal hasarın izlenmesini gerektiriyorsa, geleneksel radyografi önerilir. MRG ve/veya US ek bilgi sağlayabilir.
Osteoporoz ve Fraktür Önerileri	
9	Aksiyel SpA'da omurga kırığından şüphelenildiğinde, önerilen başlangıç görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir. Konvansiyonel radyografi negatif ise, BT yapılmalıdır.
10	Konvansiyonel radyografide lomber omurgada sindesmofitleri olmayan aksiyel SpA'lı hastalarda, osteoporoz kalça DXA ve AP-omurga DXA ile değerlendirilmelidir. Konvansiyonel radyografide lomber omurgada sindesmofitleri olan hastalarda, osteoporoz kalça DXA'sı ile değerlendirilmelidir, ya lateral projeksiyonda omurga DXA'sı ya da muhtemelen omurganın QCT'si ile desteklenmelidir.

2.6. Tedavi

Aksiyel spondiloartritlerin kliniklerinin heterojen olması nedeniyle tedavi bireysel olarak hastaya özel planlanmalıdır. Hastalık tedavisine başlamadan önce ekstra-artiküler bulguların varlığı, eşlik eden komorbiditeler, semptomların şiddeti ve hastanın beklentisi tedavisinin şekillenmesinde önemli rol oynar.

En iyi tedavi, eğitim ve fizik tedavi dahil olmak üzere farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonunu gerektirir⁸⁶. Primer tedavi hedefinin remisyon olması gerekmektedir, remisyonun sağlanamadığı durumda düşük hastalık aktivitesi hedeflenmelidir¹²¹. Hastalık aktivitesi değerlendirmesinde CRP ile birlikte BASDAİ skoru kullanılabileceği gibi CRP/Sedimentasyon ile ölçülmüş ASDAS değerinin kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir¹²².

2.6.1. Nonfarmakolojik tedaviler

Tanı konulduğu andan itibaren hastalığın tüm safhalarında nonfarmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmalıdır. Uygulanacak egzersiz tipi ve şiddeti hastanın uygulayabileceği ve yaşam boyu düzenli olarak sürdürebileceği egzersiz olmalıdır.

Kaplıca egzersizi tedavisinin ardından grup fizyoterapisinin kombine bir rejimi önerilir. Grup fizyoterapisi de ev egzersizlerinden üstündür; ancak egzersiz reçetesi kişiselleştirilebilir¹²³. Esneklik, germe ve nefes egzersizlerinin yanı sıra havuz ve karada yapılan egzersizler ve bunlara eşlik eden eğlence etkinliklerini içeren geleneksel fizyoterapi protokolleri önerilebilir. Fizik tedavi modaliteleri ile ilgili yeterli kanıtlar olmamakla birlikte yardımcı tedaviler olarak kullanılabilir. Balneoterapi, SPA terapisi, iş ve uğraşı tedavisi de nonfarmakolojik yöntemler arasında yer alır¹²⁴.

2.6.2. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Aksiyel spondiloartrit tanılı hastalarda spinal semptomların kontrolünde kontrendikasyon yoksa birinci basamak altın standart tedavi NSAİİ ve hastaya özel egzersiz programından oluşmaktadır. NSAİİ'ler omurga ağrısı ve sabah tutukluğunu geçirmede oldukça etkilidir ve ilk 48 saat içerisinde etki etmesi tanı açısından da önemli bir bulgudur³⁴. NSAİİ'ler arasında etkinlik açısından anlamlı bir farklılık

görülmemiştir¹²⁵. Hastalar genellikle NSAİİ tedavisinin ilk 2 haftasında yanıt verir. 2 haftalık tedavi sonrası yanıt alınamayan hastalarda NSAİİ değişimi yapılması önerilir¹²⁶.

Klinik deneyimler, aktif hastalığı olan hastalara sürekli olarak verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Luzum halinde kullanım yerine sürekli kullanımın 2 yıl boyunca radyografik ilerlemeyi yavaşlattığını gösteren çalışmalar vardır¹²⁷. Yakın tarihli yapılan bir başka çalışmada 2 yıl boyunca sürekli diklofenak ile tedavi alan AS'de isteğe bağlı tedaviye kıyasla radyografik progresyonu azaltmadığı gösterilmiştir¹²⁸. Bununla birlikte, COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin, kullanımlarını kısıtlayabilecek gastrointestinal, renal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu yüzden aktif hastalık döneminde sürekli kullanım hastalık kontrol altına alındıktan sonra luzum halinde kullanılması önerilmektedir¹²⁹.

2.6.3. Sentetik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (cDMARD)

Metotreksat, sülfasalazin veya leflunomid gibi cDMARD'lar spondiloartrit aksiyel belirtilerinin tedavisinde genellikle etkili değildir, ancak bu ajanlar aksiyel hastalıkla birlikte bulunan periferik belirtilerin tedavisinde kullanılabilir^{130,131}. Sülfasalazin, spondiloartrit ile ilişkili periferik artrit ve üveitte etkiliyken, spinal ağrıyı iyileştirmede yetersiz kalır^{132,133}. AS'de metotreksat kullanımının araştırıldığı çalışmalarda, inflamatuvar omurga ağrısı üzerinde etkili olmadığı ve periferik eklem bulguları için bir miktar iyileşme olduğu gösterilmiştir^{134,135}. Benzer şekilde leflunomid te aksiyel bulgulara etkisizken periferik eklem bulgularına bir miktar etkilidir¹³⁶.

Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi önerilmez çünkü hastalık aktivitesi üzerinde ölçülebilir bir etki elde etmek için günde yaklaşık 50 mg veya daha yüksek prednizolon dozlarına ihtiyaç vardır. Ancak periferik belirtileri olan hastaların tedavisinde lokal steroid enjeksiyonlarından faydalanılabilir¹³¹.

2.6.4. Anti-TNF biyolojik tedaviler

Biyolojik ajan tedavisine geçmeden ilk adım olarak axSpA tanısı doğrulanmalıdır. İkinci adımda yüksek akut faz yüksekliği veya radyolojik olarak aktif hastalık dökümanite edilmelidir. Üçüncü adımda hastanın standart tedavileri almış olduğu teyit edilmelidir. Dördüncü basamakta BASDAİ veya ASDAS ile ölçülen hastalık aktivasyonunun yüksek olduğu tespit edilmelidir¹³¹.

Geleneksel tedavilere rağmen kalıcı olarak yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda biyolojik ajan tedavileri düşünülmelidir AS tedavisinde kullanılan 5 anti-TNF molekül vardır: adalimumab¹³⁷, etanercept¹³⁸, golimumab¹³⁹, infliximab¹⁴⁰ ve sertolizumab pegol¹⁴¹. Monoklonal antikorlar (infliximab, adalimumab, sertolizumab, golimumab) İBH tedavisinde ve üveitin tekrarını önlemede etkilidir ancak reseptör blokeri olan etanerceptte üveit için ve İBH için çelişkili sonuçlar vardır¹⁴²⁻¹⁴⁸. Bu yüzden üveit ve İBH varlığında monoklonal antikorlar tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda anti-TNF ajanlar arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir^{149,150}. Eşlik eden ekstraartiküler bulgulara göre ilaç seçimi yapılması önerilmiştir.

Adalimumabın etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli, randomize çift kör, plasebo kontrollü faz çalışmasında¹³⁷ iki haftada bir 40 mg adalimumabın subkutan uygulanmasının plasebo ile karşılaştırılmasında 12. haftada, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %58,2'si ASAS20 yanıtı elde ederken, plasebo ile tedavi edilen hastaların %20,6'sında ASAS20 yanıtı elde edilmiş ($P < 0,001$). BASDAİ skorunda en az %50 azalma adalimumab grubunda %45.2 oranında, plasebo grubuna %15.9 oranında görülmüş ($P < 0,001$). Aynı şekilde 12. ve 24. haftalarda ASAS40 yanıtında ve ASAS5/6 kriterlerine göre yanıtta önemli gelişmeler de adalimumab kolunda gösterilmiştir ($P < 0.001$).

Etanerceptin 12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmasında¹⁵¹, aktif AS'si olan 356 hastada haftada bir kez 50 mg etanercept uygulanmış. 12. haftada ASAS 20 yanıtına, etanercept alan hastaların %74.2'sinde, kontrol grubunun %37.3'ünde ulaşılmıştır ($p < 0.001$). ASAS 5/6 yanıtı olan hastaların yüzdeleri

(sırasıyla %70.3 ve %27.5; $p<0.001$) ve ASAS 40 yanıtı olanların (sırasıyla %58.1 ve %21.6; $p<0.001$) benzer bir oran izlemiştir.

Golimumabın etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü faz çalışmasında¹³⁹ sırasıyla 50 mg, 100 mg ve plasebo gruplarında 14. haftada sırasıyla %59.4, %60.0 ve %21.8'inde ASAS20 yanıtı elde edilmiştir ($P < 0.001$). 24. haftada ASAS kriterlerinde %40'lık bir iyileşme hastaların sırasıyla %43.5, %54.3 ve %15.4'ünde meydana gelmiştir. Golimumab alan hastalar ayrıca SF 36 Sağlık Anketi, BASDAI skoru ve BASFI skorunda önemli bir iyileşme göstermiştir.

İnfliximabın etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada¹⁴⁰ 0, 2 ve 6. haftalarda intravenöz infliksimab (5 mg/kg) ile plasebo karşılaştırılmış 12. haftada infliximab alan hastaların %53'ünde, plasebo alan hastaların %9'unda hastalık aktivitesinde en az %50'lik bir gerileme gösterilmiştir ($p<0,0001$). İnfliximab alan hastalarda fonksiyon ve yaşam kalitesinde önemli ölçüde iyileşme görülürken plasebo grubunda bu etki görülmemiştir (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p<0,0001$).

Sertolizumab pegolün etkinliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü faz çalışmasında¹⁴¹ 2 haftada bir 200 mg sertolizumab pegolün 12. haftada, ASAS20 yanıt oranları, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş (57.7'e karşı karşı 38.3, $p\leq 0.004$). 24. haftada, BASFI değerinde düzelme, BASDAI skorunda düşme ve BASMI'de düzelme plaseboya karşı anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tedavi öncesi yüksek CRP'li, kısa semptom süresi (veya genç yaşta) ve aktif MRG inflamasyonu olan hastalar TNF blokerlerine yanıt için en iyi öngörücüler gibi görünmektedir¹⁵²⁻¹⁵⁴

İlaç etkinliğinin 3 ayda değerlendirilmesi ve 3 ay değerlendirmesinde yanıt alınamayan veya 6. ay değerlendirilmesinde hedefe ulaşamayan hastalarda başka bir TNFi veya anti-IL-17 tedavisine geçilmesi düşünülmelidir¹³¹. Geçişte primer yanıtsızlık söz konusu ise farklı bir moleküle geçilmesi önerilir ancak sekonder yanıtsızlık söz konusu ise başka bir TNFi veya anti-IL-17'a geçilebileceği ifade edilmektedir. İyi yanıt almış aksiyal spondiloartritli hastalarda TNF blokerinin

kesilmesi, genellikle vakaların %75-90'ında nüks ile sonuçlanmıştır bu yüzden ilaç kesilmesinden ziyade doz aralığının açılması önerilmektedir¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

2.6.5. İL-17, İL-12-23 yolağını inhibe eden biyolojik tedaviler

Uzun yıllar axSpA tedavisinde anti-TNF'ler dışında kullanılabilecek biyolojik ajan tedavisi yoktu. İL-23/ IL-17 yolunun, AS patofizyolojisinde önemli bir rolü üstlendiğinin gösterilmesi ile birlikte tedavi arayışları bu yolak üzerine yoğunlaştı. 2015 yılında yayınlanan anti-IL-17A monoklonal antikoru olan Secukinumab'ın etkinliğinin değerlendirildiği faz çalışmasında¹⁵⁸ 16. haftada ASAS20 yanıt oranları 150 mg subkutan secukinumab ve plasebo için sırasıyla %61 ve %29 idi ($P<0,001$). Bu etki 52 hafta boyunca sürdürülmüştür. Özellikle kandidiyazis enfeksiyonları, plaseboya kıyasla secukinumab ile daha yaygındı. Secukinumab tedavisini kısıtlayan en önemli ekstraartiküler tutulum İBH ve üveit varlığıdır. 5 yıllık etkinliğin değerlendirildiği bir başka çalışmada¹⁵⁹ ASAS20/40 yanıtları %78.6/65.2 oranında etkinliğin sürdüğü gösterilmiştir. Anti-TNF dirençli hastalarda Secukinumab etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada¹⁶⁰ 16. haftada 150 mg secukinumab ile tedavi edilen anti-TNF-naif deneklerin %68,2'sinde, anti-TNF dirençli grupta %50'sinde, plasebo ile tedavi edilenlerin %24,1'inde ASAS20 yanıtı görülmüştür ($p<0,05$).

Bir başka İL-17 monoklonal antikoru olan Ixekizumabın nr-axSpA'lı hastalarda yürütülen randomize, kontrollü bir çalışmasında¹⁶¹ hastalık aktivasyonu ile ilgili parametrelerde iyileşmeler bildirilmiş ve bu iyileşmeler 52. haftada tutarlı kalmıştır.

Bir IL-12 ve IL-23'ün p40 protein alt birimine yüksek afinite ve özgüllükle bağlanan insan IgG1κ monoklonal antikoru olan Ustekinumab'ın AS'de etkinliğinin araştırıldığı çalışmada¹⁶² başlangıçta, 4. haftada ve 16. haftada 90 mg'lık bir dozda subkutan olarak uygulanan ustekinumabın 24. haftada, hastaların %65'inde ASAS40 yanıtına ulaştığı, sırasıyla %75, %50 ve %30'unda ASAS20, ASAS5/6 ve ASAS kısmi remisyon görüldüğü, %55'inde BASDAI'de $\geq$ %50'lik (BASDAI50) bir iyileşme meydana geldiği ve ASDAS'da klinik olarak önemli iyileşmenin hastaların %50'sinde ve majör iyileşmenin %20'sinde görüldüğü ve son olarak 24. haftada

hastaların %35'inde ASDAS olarak inaktif hastalığa (ASDAS <1.3) sahip olduğu tespit edilmiştir.

2.6.6. Janus kinaz (JAK) İnhibitörleri

Ankilozan spondilit patogeneğinde sitokinlerin önemli rol oynadığının gösterilmesinden sonra sitokin yollarının inhibe edilmesinin tedavide etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Sitokin yollarından JAK inhibitörü olan tofacitinib'in AS hastalarında etkinliğinin çalışıldığı faz çalışmasında¹⁶³ günde iki kez 5 mg tofacitinib'in ASAS20 yanıt oranının plasebodan önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (%80.8'e karşı %41.2; p<0.001). Ancak vasküler tromboz, >65 yaş, erkek veya sigara içen hastalarda tromboembolik olaylar açısından dikkatli olunması gereklidir¹⁶⁴.

2.6.7. ACR 2019 Önerileri

2019 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından aksiyel spondiloartrit (AS ve nr-axSpA) için tedavi önerileri yayınladı¹²⁹.

Aktif AS'li hastaların tedavisi için öneriler

Aktif AS'si olan erişkinlerde, lüzum halinde NSAİİ kullanımı yerine sürekli kullanımı önerilmektedir. Sürekli kullanma kararı semptomların ciddiyetine, hasta tercihlerine ve komorbiditelere, özellikle gastrointestinal, böbrek komorbiditelerine ve kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak değiştirilebilir. Herhangi bir özel NSAİİ önerilmemektedir.

NSAİİ kullanımına rağmen aktif hastalık varlığında sülfasalazin, metotreksat veya tofacitinib tedavisi önerilmektedir (yeni öneri). Sülfasalazin veya metotreksat, yalnızca belirgin periferik artrit olan hastalarda veya tümör nekroz faktör inhibitörlerinin (TNFi) kullanılamadığı durumlarda düşünülmelidir.

NSAİİ'lerle tedaviye rağmen aktif AS'si olan erişkinlerde, TNFi ile tedavi edilmesi, başka bir tedaviye tercih edilmesi öneriliyor. 1 ay boyunca maksimum dozlarda en az 2 farklı NSAİİ'ye yanıt eksikliğinin (veya intoleransının) veya 2 ay boyunca en az 2 farklı NSAİİ'ye eksik yanıtın olması durumunda TNFi tedavisi

önerilmektedir. Özellikle bir TNFi önerilmiyor. Ancak üveit veya birlikte var olan İBH olan hastalar için monoklonal antikorlar tercih edilmelidir. Tüberküloza (seyahat veya ev içi temas yoluyla) maruz kalma riski daha yüksek olan veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda infliksimab dışındaki TNFi düşünülmesi önerilmektedir.

NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS'si olan erişkinlerde, secukinumab veya ixekizumab tedavisi yerine öncelikli olarak TNFi tedavisi önerilmektedir (yeni öneri). NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS'si olan erişkinlerde, tofasitinib tedavisi yerine öncelikli olarak TNFi tedavisi şartlı olarak önerilmektedir (yeni öneri). Bu iki yeni önerinin nedeni daha fazla deneyime ve uzun vadeli güvenlik ve toksisitelerine aşinalık temelinde olduğu ifade edilmektedir.

NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS'si olan erişkinlerde, tofasitinib tedavisi yerine şartlı olarak secukinumab veya ixekizumab ile tedavisi önerilmektedir (yeni öneri). Bu önerinin ise daha geniş kanıt temelleri göz önüne alınarak sunulduğu ifade edilmektedir.

NSAİİ tedavisine rağmen aktif AS'si olan ve TNFi için kontrendikasyonları olan erişkinlerde, şartlı olarak sülfasalazin, metotreksat veya tofasitinib ile tedavi yerine daha yüksek yarar olasılığına dayanarak secukinumab veya ixekizumab ile tedavi önerilmektedir. TNFi kullanımına kontrendikasyon konjestif kalp yetmezliği veya demiyelinizan hastalık varlığıysa, bu ilaçların bu durumları kötüleştirdiği gösterilmediğinden secukinumab veya ixekizumab tercih edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. TNFi kullanımına kontrendikasyon tüberküloz, diğer kronik enfeksiyonlar veya yüksek tekrarlayan enfeksiyon riski ise, secukinumab, ixekizumab ve tofasitinib yerine sülfasalazin tercih edilmesi önerilmektedir.

Etkili olmaması nedeniyle rituximab, abatacept, ustekinumab veya IL-6 inhibitörleri ile tedavi önerilmemektedir.

TNFi'ye primer yanıtı olmayan hastalarda farklı bir TNFi ile tedavi yerine secukinumab veya ixekizumab ile tedavi şartlı olarak önerilmektedir (yeni öneri). TNFi'ye sekonder yanıtı olmayan hastalarda TNFi olmayan bir biyolojik ile tedaviye geçmek yerine farklı bir TNFi ile tedavisi şartlı olarak önerilmektedir (yeni

öneri). Kullanılan ilk TNFi ile tedaviye rağmen aktif AS'si olan erişkinlerde, ilk TNFi'nin biyobenzeriyle tedaviye geçilmemesi şiddetle tavsiye edilmektedir (yeni öneri).

Birinci TNFi tedavisi alan ve tedaviye aktif AS'si olan erişkinlerde, yeni bir biyolojik tedaviye geçmeden önce şartlı olarak sülfasalazin veya metotreksat tedavilerinin eklenmesi önerilmektedir.

Sistemik glukokortikoidlerle tedaviye şiddetle karşı gelinmektedir. İzole aktif sakroiliiti olan hastalarda, stabil aksiyel hastalığı olan aktif enteziti olan hastalarda veya stabil aksiyel hastalığı olup aktif periferik artriti olan hastalarda lokal glukokortikoid enjeksiyonları ile tedavi edilebileceği söylenmektedir.

Fizik tedavi uygulamaları öneriler arasında yer alıyor. Pasif fizik tedavi uygulamaları (masaj, ultrason diatermi) yerine hastanın aktif katıldığı denetimli egzersiz programları önerilmektedir. Su bazlı egzersizler yerine yer bazlı egzersizlerin tercih edilmesi önerilmektedir.

Stabil AS'li hastaların tedavisi için öneriler

Stabil AS'si olan yetişkinlerde, NSAİİ'lerin sürekli kullanılması yerine NSAİİ'lerin isteğe bağlı kullanılması şartlı olarak önerilmektedir. Bu önerinin herhangi bir farmakolojik tedavi almadığı halde stabil durumda olan hastalar için geçerli olduğu unutulmamalıdır.

TNFi ve NSAİİ'lerle tedavi gören stabil AS'li erişkinlerde, her iki ilaca da devam etmek yerine şartlı olarak tek başına TNFi ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. TNFi ve cDMARD ile tedavi gören stabil AS'li erişkinlerde, her iki ilaca da devam etmek yerine şartlı olarak tek başına TNFi ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Bir biyolojik ile tedavi gören stabil AS'li erişkinlerde, standart bir yaklaşım olarak biyolojik dozunun azaltılması şartlı olarak önerilmektedir (yeni öneri). Bir biyolojik ile tedavi gören stabil AS'li erişkinlerde, biyolojiğin kesilmesi şartlı olarak tavsiye edilmektedir (yeni öneri). Hastaların sadece üçte birinin nüksetmeyeceği

beklentisiyle tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Hasta tercihlerinin bu kararı yönlendirmeye yardımcı olması gerektiğine vurgu yapılmaktadır.

Orijinal TNFi alan stabil AS'si olan yetişkinlerde, biyobenzerine zorunlu geçiş yerine orijinal TNFi ile tedaviye devam edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir (yeni öneri).

AS ile ilişkili komorbiditeleri olan yetişkinler için öneriler

Akut iritisli erişkinlerde; atakların şiddetini, süresini veya komplikasyonlarını azaltmak için bir oftalmolog tarafından tedavi edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. AS ve tekrarlayan üveiti olan erişkinlerde, TNFi monoklonal antikörleri ile tedavi önerilmektedir. Tekrarlayan üveiti olan hastalarda AS tedavisinde etanercept yerine adalimumab veya infliximab tercih edilmeli, destekleyici veriler daha az önemli olmasına rağmen, sertolizumab veya golimumab da düşünülebilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan erişkinlerde, İBH semptomlarının kötüleşme riskini azaltmak için herhangi bir özel NSAİİ önerilmemektedir. AS ve İBH'lı erişkinlerde, diğer TNFi monoklonal antikörleri ile tedavi şartlı olarak önerilmektedir.

Aktif veya stabil radyografik olmayan aksiyal spondiloartritli hastaların tedavisi için öneriler

Aktif AS'li hastalardaki önerilerden tek farklı istisna AS'li hastalarda secukinumab veya ixekizumab ile tedavi şiddetle tavsiye edilirken, radyografik olmayan axSpA'lı hastalarda bu ilaçların kullanımı şartlı olarak tavsiye edilmektedir. Neden olarak iki ilaç ile ilgili olarak radyografik olmayan aksiyel SPA'da yapılmış çalışmanın olmaması gösterilmiştir. Radyografik olmayan axSpA'da tofasitinib ile ilgili de kanıt bildirilmemiştir.

Hastalık aktivite değerlendirmesi ve görüntüleme

alışmalarla doğruluğu gösterilmiş bir AS hastalığı aktivite leğinin (BASDAİ, ASDAS) düzenli aralıklarla kullanılmasını ve izlenmesi şartlı olarak önerilmektedir. CRP konsantrasyonlarının veya eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) düzenli aralıklarla kullanılması ve izlenmesi şartlı olarak önerilmektedir.

Osteoporoz taramasının kemik dansitometrisi (DXA) ile yapılması şartlı olarak önerilmektedir. Omurganın yanı sıra kalçaların da DXA taraması ile osteoporoz/osteopeni için taranması şartlı olarak önerilmektedir.

Elektrokardiyogramlarla kardiyak iletim kusurlarının taranması şiddetle tavsiye edilmektedir. Ekokardiyogramlarla kalp kapak hastalığı taraması yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir.

Aktif AS'li erişkinlerde, sadece doktor değerlendirmesine dayalı bir tedavi stratejisi kullanılması yerine ASDAS'ın <1.3 (veya <2.1) olmasını hedefleyen hedefe yönelik tedavi stratejisinin kullanılmaması şartlı olarak önerilmektedir (yeni neri).

Biyolojik tedavi alırken AS aktivitesi belirsiz olan yetişkinlerde, aktiviteyi değerlendirmek için şartlı olarak bir spinal veya pelvis MRG'si yapılması önerilmektedir (yeni neri). Biyolojik tedavi azaltılırken veya kesilirken radyografik olmayan axSpA'sı belirsiz aktiviteye sahip erişkinlerde, aktiviteyi değerlendirmek için şartlı olarak bir pelvis MRG yapılması önerilmektedir (yeni neri). Hastalık aktivitesinin düzeyinin belirsiz olduğu ve bu bilginin tedavi kararlarını etkileyeceği durumlarda MRG'nin yararlı bilgiler sağlayabileceği dşnlmektedir. MRG sonuçlarının tedaviyi değiştirmesinin beklenmediği hastalarda ise MRG nerilmez.

Stabil AS'si olan erişkinlerde, inaktiviteyi doğrulamak için şartlı olarak spinal veya pelvis MRG'si yapılması önerilmemektedir (yeni neri). Yine aynı şekilde stabil radyografik olmayan aksiyal SpA'sı olan erişkinlerde, inaktiviteyi doğrulamak için şartlı olarak omurga veya pelvis MRG'si yapılması önerilmemektedir (yeni neri).

Herhangi bir tedavi gören aktif veya stabil AS'li erişkinlerde, standart bir yaklaşım olarak planlanmış bir aralıkta (rn., her 2 yılda bir) tekrar omurga

radlyografileri alınması şartlı olarak tavsiye edilmektedir (yeni öneri). Herhangi bir tedavide aktif veya stabil radyografik olmayan axSpA'sı olan erişkinlerde, standart bir yaklaşım olarak planlanmış bir aralıkta (örn., her 2 yılda bir) tekrar omurga radyografileri alınması şartlı olarak tavsiye edilmektedir (yeni öneri).

2.7. Hastalık aktivite ve takip ölçekleri

Hastaların hastalık takibi öykü, klinik özellikler, laboratuvar testleri ve görüntülemeyi içermelidir. İzleme sıklığına semptomlara, şiddete ve ilaçlara bağlı olarak bireysel olarak karar verilmelidir. Takip ölçekleri günlük pratikte hasta takibinde tedavi yanıtını değerlendirmek için ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.

ASAS, periferik eklem değerlendirmesi için, 44 eklem (elin proksimal interfalangeal eklemleri, el bileği, dirsek, omuz, sternoklavikular, akromioklavikular, diz, ayak bileği, metakarpofalangeal eklemler ve metatarsfalangeal eklemler) şiş olup olmadığının değerlendirilmesini önermektedir¹⁶⁵.

Entezit değerlendirmesi için geliştirilen ve çalışmalarda sıklıkla kullanılan MASES'te 13 entez bölgesinin (aşıl tendonlarının yapışma yeri, 1 ve 7. kostakondral eklem, anterior ve posterior superior iliak spina, iliak krista ve 5. lomber spinal proses) hassasiyetinin olup olmaması sorgulanır ve hassasiyet varlığında 1 puan verilir¹⁶⁶.

ASAS grubu akut faz reaktanlarının (CRP ve ESH), hastalık aktivitesinin takibinde, tedavi yanıtında ve tedavi yanıtının tahmininde kullanılmasını önermektedir¹⁵⁴.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için günlük pratikte kullanılan "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index- Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi" (BASDAI)'de hastalara toplam altı soru sorulur ve hastaların bu soruları 10 puan üzerinden değerlendirmeleri istenir¹⁶⁷. Bu sorularda; hastalığa bağlı yorgunluk/hâlsizlik düzeyi, aksiyel ağrı, periferik eklem ağrısı, entez bölgelerindeki hassasiyet, sabah katılığı süresi (2 saat maksimum puan:10) ve sabah tutukluğunun şiddeti değerlendirilir. Beşinci ve altıncı sorulardan elde edilen

puanların ortalaması ile ilk dört sorudan elde edilen puanlar toplanıp elde edilen puan 5'e bölünerek BASDAI skoru elde edilir. Toplam skor 0-10 arasındadır. BASDAI skorunun ≥ 4 olması hastanın aktif olduğunu gösterir. Hasta bazlı olması ve laboratuvar değerlerini içermemesi en büyük dezavantajıdır.

BASDAI skorunun tamamen hasta bağımlı olmasından ve hastalık aktivitesini yansıtmada klinisyeni yanıltabileceğinden ASAS tarafından "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru" (ASDAS) geliştirildi^{122,168,169}. ASDAS, AS'ye bağlı bel ağrısı (BASDAI 2), periferel eklem ağrısı/şişliği (BASDAI 3), sabah katılığı'nın süresi (BASDAI 5), hasta global değerlendirme ve ESH veya CRP'yi içermektedir. Sonuca göre hastalar 4 gruba ayrılır;

- ASDAS<1,3: inaktif hastalık
- ASDAS $\geq 1,3$ -<2,1: orta hastalık aktivitesi
- ASDAS $\geq 2,1$ -<3,5: Yüksek hastalık aktivitesi
- ASDAS $\geq 3,5$: Çok yüksek hastalık aktivitesi.

Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek ve izlemek için "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index-Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi" (BASFI) kullanılmaktadır¹⁷⁰. BASFI'de toplam 10 soru sorulur ve hastaların, zorluk derecesine göre bu soruları puanlaması istenir (0: Hiç zor değil, 10: Maksimum oranda zorlukla). 10 sorunun puanlamasının ortalaması toplam skoru verir.

Günlük pratikte daha çok BASDAI ve ASAS yanıtı ile hasta takibi önerilmektedir. Klinik çalışmalar için önerilen ASAS tarafından geliştirilen ASAS20, ASAS40, ASAS parsiyel remisyon, ASAS 5/6 ve BASDAI50 yanıtlarının kullanılmasıdır^{171,172}.

ASAS 20 yanıt kriterlerinde dört parametrenin (hasta global değerlendirme, spinal ağrı, BASFI skoru ve sabah tutukluğu-BASDAI soru 5 ve 6'nın ortalaması). üçünde en az %20 ve en az 1 birim düzelme olması ve geri kalan parametrede %20'nin üzerinde ve 1 üniteden fazla kötüleşme olmaması olarak tanımlanır. ASAS 40 yanıt kriterlerinde parametrelerin üçünde en az %40 ve 2 birimden fazla düzelme olması ve geri kalan parametrede kötüleşme olmaması gerekir. ASAS parsiyel

remisyon kriterleri bu dört parametrenin her birinin 2 birim ve altında olması durumunda sağlanmaktadır. ASAS 5/6 yanıt kriterleri altı parametrenin (ASAS'ın 4 kriterine ek olarak CRP ve spinal mobilité) en az beşinde en az %20 iyileşme olması durumudur. BASDAI 50 yanıt kriteri, BASDAI'da en az %50 veya 2 birimden fazla düzelme olması durumudur.

2.8. Endokan

Endokan ilk defa 1996 yılında insan umbilikal ven endotelinde gösterilmiş ve ilk başlarda “endothelial cell-specific molecule” (ESM-1) olarak isimlendirilmiştir¹¹. Daha sonraki araştırmalar ESM-1'in proteoglikan ailesine ait olduğu göstermiş ve endokan olarak adlandırılmaya başlanmıştır. İlk başlarda endokan ekspresyonunun sadece akciğer dokusu ile sınırlı olduğu düşünülmüştür ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile birçok dokuda endokan ekspresyonu olduğu gösterilmiştir^{173,174}.

Endokan 165 aminoasitten oluşan bir protein çekirdeği ve buna kovalent olarak bağlı dermatan sülfat kısmından oluşan 20 kDa ağırlığında bir proteoglikandır^{10,11}. Protein kısmı, sistein açısından zengindir. Endokan diğer proteoglikanların aksine tek bir dermatan sülfat molekülü içerir ve hücrelere yapısal destek sağlamaktan çok sekretuar bir molekül olarak görev alır¹⁷⁵. Bir takım yapısal proteinler ve büyüme faktörleri ile ortak diziler içerdiği gösterilmiştir.

Endokanın akut inflamasyon ve enfeksiyon sürecinde hücre göçünün adımlarından olan adezyon, migrasyon üzerinde ve kronik inflamasyon ile malignitede görülen proliferasyon ve neovaskülarizasyonda etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{13,176,177}.

İnflamatuvar durumlarda görülen ekstrasvazasyonun üçüncü basamağı olan adezyonda “lökosit fonksiyonu ilişkili antijen-1” (LFA-1) ve endoteldeki ICAM-1 ve VCAM-1 önemli fonksiyona sahiptir. Endokanın LFA-1'e doğrudan bağlandığı gösterilmiştir. Endokanın LFA-1 ile bağlanması, LFA-1'in endotelial ICAM-1 ile etkileşimi üzerinde negatif etkiye sahiptir ve böylece dolaşımdaki lenfositlerin inflamatuvar bölgelere göçünü, LFA-1'e bağlı lökosit yapışmasını ve aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir¹⁷⁶.

Kronik inflamasyon ve tümör progresyonunda neo-anjiogenezis önemli bir olaydır. Yapılan son çalışmalarda artan endokan ekspresyonunun tümör dokusundaki neovaskülarizasyon, pluripotent hücrelerdeki anjiyojenik değişiklikler ve arteriyel duvardaki remodeling ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Bir çok tümör türünde büyüme faktörleri aracılığı ile endokan ekspresyonunun arttığı ve mitojenik özellikleri dolayısı ile tümörün ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir^{178,181,182}. Aynı zamanda endokanın hem inflamatuvar bozukluklar hem de tümör ilerlemesini engellemek için terapötik bir hedef olabileceği düşünülmektedir¹⁸³.

Endokan ekspresyonunu azaltan ve arttıran moleküller ile ilgili birçok çalışma vardır. VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF-a, TGF- β 1 ve FGF-2 gibi moleküller endokan ekspresyon düzeyini arttırırken, fosfatidilinositid 3-kinazlar ve interferon- γ endokan ekspresyon düzeyini azaltır^{10,11,178,184}. İnflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan IL-1 ve TNF-a endokan ekspresyonunu indüklediğinden çözünür endokanın kan seviyelerinin inflamasyonun varlığını, şiddetini ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir^{9,175,185}.

Behçet hastalığı ile yapılan bir çalışmada (33 hasta, 35 sağlıklı kontrol) Behçet hastalarında serum endokan seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($P < .001$)¹³. Aynı çalışmada serum endokan seviyeleri ile CRP, ESH ve hastalık aktivitesi orta derecede ancak önemli ölçüde korele saptanmış. Behçet hastalığı ile yapılan bir başka çalışmada (40 hasta 40 kontrol) serum endokan düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p < 0.001$)¹².

Ankilozan spondilit hastalarında yapılan bir çalışmada (anti-TNF-alfa kullanan AS'li 42 hastada ve anti-TNF ilaç almayan 37 AS'li hasta) gruplar arasında serum endokan düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüş¹⁸⁶. Ancak bu çalışmada serum endokan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırması yapılmamıştır.

29 psöriazis hastası ve 35 kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada serum endokan seviyeleri anlamlı olarak psöriazis hastalarında yüksek saptanmış ($p < 0.001$)¹⁶. Aynı çalışmada psöriazisi olan hastalarda serum endokan seviyeleri, hastalık şiddeti ve hsCRP düzeyleri arasında korelasyon olduğu görülmüş. Psöriazis

hastalarının alındığı bir başka çalışmada (39 psöriazis vulgarisli ve 49'u sağlıklı) serum endokan seviyeleri, hastalık aktivitesi ile önemli ölçüde korele görülmüş¹⁸⁷.

Juvenil idiopatik artrit (JİA) hastalarında yapılan bir çalışmada (JİA'lı 67 çocuk 39 sağlıklı kontrol grubu) JİA'lı hastalarda serum endokan seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek saptanmış ($p<0.01$)¹⁴. Ancak aktif JİA'lı ve inaktif JİA'lı hastalar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sistemik skleroz hastaları ile yapılan bir çalışmada 21 sistemik skleroz hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu serum endokan seviyeleri ölçülmüş ve sistemik skleroz hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum endokan düzeyi görülmüş ($P < 0.001$)¹⁸⁸. Serum endokan düzeyi; dijital ülserler, günlük Raynaud fenomeni ve modifiye Rodnan cilt skoru ile ilişkilendirilmiştir.

Bir metaanalizde enfeksiyon ile ilişkili endokan düzeyine bakıldığı 25 klinik çalışma değerlendirilmiş, endokanın sepsis veya sepsis şiddeti için tanı değerinin prokalsitonin ile eşit olduğu ve prognostik değerinin daha iyi olduğu tespit edilmiş¹⁸⁹.

3. MATERİYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Şubat 2021- Nisan 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran ASAS 2009 akisyonel spondiloartrit sınıflama kriterlerini karşılayan yeni tanı veya takipli axSpA hastaları ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu olan, bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Çalışmaya başlamadan önce 07 Ocak 2021 tarih 267 karar numarası ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan çalışmanın amacı, kan örneğinin alınması ile ilgili konular açısından bilgilendirme yapılarak yazılı onam alındı. Hastaların axSpA açısından demografik özellikleri, klinik bulguları, ekstraartiküler tutulumları ve diğer takip parametreleri “**SpA Hastalarında Serum Endokan Düzeyi Hasta Toplama Formu**” doldurularak değerlendirildi (ek-1).

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 20-55 yaş arası,
2. Kooperasyon kurulabilen,
3. Aksiyal SpA için geliştirilmiş ASAS sınıflandırma kriterlerine göre Aksiyal SpA tanısı almış hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Malignensi öyküsü olmak,
2. Overlap veya çakışma sendromlu olmak,
3. Otoimmün veya otoinflamatuvar başka bir hastalığa sahip olmak,
4. Diabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı veya akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar,
5. Periferik Spondiloartropati hastası olmak,
6. Çalışmaya katılımı kabul etmeyen hastalar.

3.2. Klinik Veriler

Hastaların demografik özellikleri, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi, sigara-alkol alışkanlığı, romatolojik sorgulaması ve kullanmakta olduğu ilaçlar “**SpA Hastalarında Serum Endokan Düzeyi Hasta Toplama Formu**” na kaydedildi. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Ekstraartiküler tutulumla ait klinik semptomlar ve muayene bulguları kaydedildi.

Hastalık aktivasyon değerlendirmesi olarak BASDAİ¹⁶⁷ ve ASDAS¹²² sorgulaması yapıldı. BASDAİ’de son bir haftadır olan yorgunluk şiddeti, bel/sırt/boyun/kalça ağrısı şiddeti, aksiyel dışı ağrı/periferik artrit şiddeti, sarılmak ile olan ağrı/entezit şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve sabah tutukluğu süresi (2 saat 10 puan) sorgulandı. Son iki sorunun toplamının yarısı alındı, bu elde edilen değer ile diğer 4 sorunun değerleri toplanıp elde edilen puan 5’e bölünerek BASDAİ skoru hesaplandı $[1+2+3+4(“5+6”/2)/5=BASDAİ \text{ skoru}]$. ASDAS total bel ağrısı (BASDAİ 2), hasta global, periferik eklem (BASDAİ 3), sabah tutukluğu süresi (BASDAİ 6) ve CRP ile hesaplandı.

Fonksiyonel kapasite 10 sorudan oluşan BASFI¹⁷⁰ ile değerlendirildi. Ayrıca hastaların fonksiyonel işlevleri 18 sorudan oluşan ve “Evet/Hayır” yanıtlarından oluşan “AS yaşam kalitesi anketi” ile değerlendirildi.

Fizik muayenede fabere, mennel, el parmak zemin mesafesine bakıldı. Ayrıca BASMI¹⁰⁸ hesaplanması için lomber lateral fleksiyon, tragus-duvar mesafesi, M.Schober, intermalleoler mesafe ve servikal rotasyon ölçümü yapıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Eldesi ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerden biyokimya tüplerine alınan 8-10 ml’lik venöz kan örnekleri, 4000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serumlara ayrıldı ve serum örnekleri ependorflara konularak çalışılncaya kadar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda saklandı. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularından eş zamanlı olarak bakılmış ise tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, AST, ALT, ÜRE,

kreatinin ve herhangi bir zamanda bakılmış olan HLA-B27 sonucu kayıt edildi. Radyolojik görüntülemelerde varsa pelvis AP grafisi ve sakroiliak eklem MRG bulguları kayıt edildi.

Serum endokan düzeyleri daha önce -80 derecede saklanan hasta serumlarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/L şeklinde ifade edildi. Araştırmamızda Rel Assay Diagnostics marka Human ENDOKAN ELİSA KİT kullanıldı. Kit temini araştırma görevlisi Dr. Sevgi Gündüz tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile bakıldı. Normal dağılım gösteren; iki grup arasındaki karşılaştırmada Bağımsız t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen iki seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren; ikiden çok seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, Normal dağılım göstermeyen; ikiden çok seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Korelasyon analizi yine parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanamamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizinden biri seçilerek yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınarak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 30 biyolojik ajan tedavisi alan axSpA hastası, 30 NSAİİ kullanan axSpA hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Biyolojik tedavi alan hastalar, NSAİİ alan hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara alışkanlığı açısından anlamlı farklılık görülmedi (sırası ile p:0,953, p:0,101, p:0,880 ve p:0,248). Alkol alışkanlığı açısından biyolojik alan hastaların daha yüksek oranda alkol tükettiği tespit edildi (**p:0,012***). Çalışma durumu açısından NSAİİ tedavisi alan hastaların %26 oranla en düşük çalışma oranına sahip olduğu görüldü. (biyolojik grubunda %50 kontrol grubunda %73 ve **p:0,001***) (Tablo-7).

Tablo 7-Demografik Özellikler

Demografik Özellik	Biyolojik	NSAİİ	Kontrol	P değeri
Yaş	34,37±9,5	34,73±10,78	33,97±8,31	0,953
Cinsiyet: Erkek n (%)	23 (%76,7)	15(%50)	19 (%63,3)	0,101
VKİ (kg/m ²)	25,31±3,79	25,83±5,21	25,67±2,85	0,880
Sigara: İçiyor n (%)	16 (%53,3)	15 (%50)	12 (%40)	0,248
Alkol: İçiyor n (%)	3 (%10)	2 (%6,7)	1 (%3,3)	0,012*
Medeni hali: Evli n (%)	20 (%66,7)	20 (%66,7)	21 (%70)	0,95
Çalışma durumu: Çalışıyor n (%)	15 (%50)	8 (%26,7)	22 (%73,3)	0,001*

Hastaların kullanmakta olduğu tedaviler tablo-8 de gösterilmiştir.

Tablo 8-Hastaların Kullanmakta Olduğu Tedaviler

Biyolojik Grubu		NSAİİ Grubu	
NSAİİ n (%)	2 (%6,7)	NSAİİ n(%)	30 (%100)
Sulfasalazin n(%)	7 (%23,3)	Sulfasalazin n(%)	14 (%46,7)
Glukokortikoid n(%)	4 (%13,3)	Glukokortikoid n(%)	1 (%3,3)
Adalimumab n(%)	11 (%36,7)		
Etanercept n(%)	4 (%13,3)		
Golimumab n(%)	5 (%16,7)		
İnfilximab n(%)	8 (%26,7)		
Sekukunimab n(%)	2 (%6,7)		

Biyolojik ajan tedavisi alan ve NSAİİ kullanan hastaların klinik özellikleri tablo-9'da gösterilmiştir. Biyolojik ajan tedavi alan hastaların daha uzun semptom süresi vardı (sırası ile $12,03 \pm 5,7$ ve $9,40 \pm 6,4$) ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (**p:0,025***). NSAİİ yanıtı biyolojik tedavi altındaki hastalarda daha düşüktü (**p:0,001***).

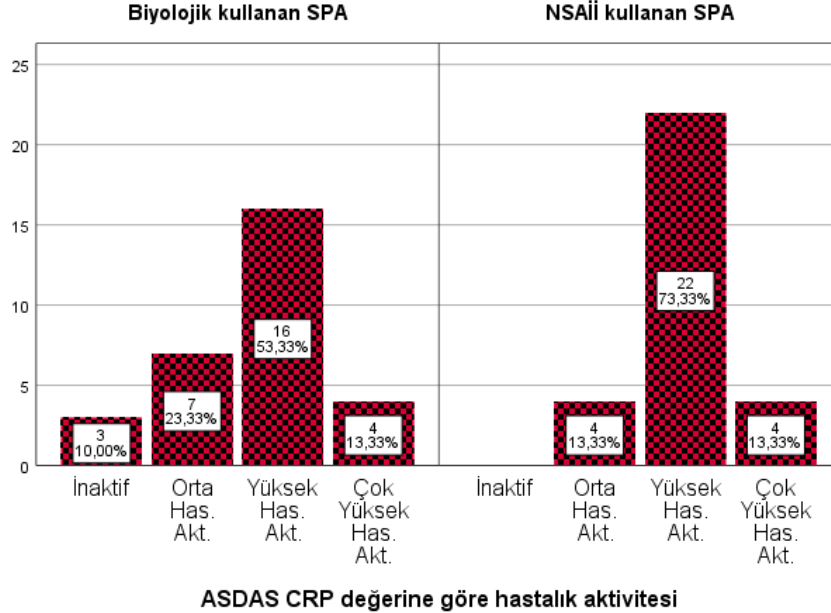
Tablo 9-SpA Gruplarının Klinik Özellikleri

Klinik Özellik	Biyolojik	NSAİİ	P
Bel ağrısı n(%)	30(%100)	30(%100)	0,781
Bel ağrısı süresi (yıl)	$12,03 \pm 5,7$	$9,40 \pm 6,4$	0,025*
Semptom tanısı arasındaki süre (yıl)	$4,63 \pm 4,03$	$4,03 \pm 3,9$	0,561
Sabah tutukluğu süresi (dakika)	43 ± 31	50 ± 39	0,450
Topuk ağrısı n(%)	20(%67)	21(%70)	0,781
Periferik artrit n(%)	14 (%47)	10(%33)	0,292
Psöriazis n(%)	4(%13)	0(%0)	0,112
Daktilit n(%)	2(%7)	1(%3)	1,0
İnflamatuvar barsak hastalığı n(%)	0(%0)	1(%3)	1,0
Üveit öyküsü n(%)	6(%20)	2(%7)	0,254
Aile öyküsü n(%)	14(%47)	9(%30)	0,184
NSAİİ yanıtı n(%)	20(%67)	30(%100)	0,001*
HLA B-27 pozitifliği n(bakılmışlar içinde (%))	17(%70)	12(%63)	0,594

BASDAİ skoruna göre aktif olan (≥ 4) hasta sayısı biyolojik grubunda 10 NSAİİ grubunda 19'du ve istatistiksel açıdan NSAİİ alan hasta grubunda aktif hasta sayısı daha çoktu (**p:0,02***). ASDAS-CRP skoruna göre de NSAİİ alan hasta grubunda aktif olan hasta sayısı anlamlı derecede daha fazlaydı (**p: 0,013***). AS yaşam kalitesi anketi sonucu NSAİİ alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti (**p:0,045***) (Tablo-10).

Tablo 10- BASDAİ, ASDAS-CRP, BASFİ, AS Yaşam Kalitesi İ. ve BASMİ Skorları

Klinik parametre		Biyolojik	NSAİİ	P değeri
BASDAİ Skoru		3,2±1,92	4,3±1,79	0,02*
BASDAİ ≥4		10(%33)	19(%63)	0,039*
ASDAS-CRP Skoru		2,3±0,85	2,8±0,61	0,013*
ASDAS-CRP	İnaktif	3(%10)	0(%0)	0,115
	Orta	7(%23)	4(%13)	
	Yüksek hastalık	16(%53)	22(%73)	
	Çok yüksek	4(%13)	4(%13)	
BASFİ Skoru		3,5±2,29	4,4±1,67	0,074
AS yaşam kalitesi anketi		9,3±5,4	11,9±4,1	0,045*
BASMİ skoru		2,56±2,14	2,56±2,06	1.0

Şekil 2-SpA Hastalarında ASDAS-CRP Skoru

4.2 Laboratuvar-Radyolojik Özellikler Bulguları

Genel spondiloartrit ve kontrol grubu ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması tablo-11’de gösterilmiştir. Hasta grubunda CRP değeri istatistiksel açıdan anlamlı derece daha yüksek saptandı (p:0,010). Diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. CRP veya ESH yüksekliği olan hasta NSAİİ alan hasta grubunda %53, biyolojik alan grupta %40 toplam SpA grubunda %46 oranındaydı.

Tablo 11 SpA ve Kontrol Grubu Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar parametresi	Hasta (n:60)	Kontrol (n:30)	p değeri
CRP (üst sınır:0,5) Median (min-max)	0,33 (0,22-7,0)	0,3 (0,23-1,1)	0,010*
Sedimentasyon (mm/s) Median (min-max)	6 (1-50)	4 (2-19)	0,119
WBC Median (min-max)	7600 (4700-14800)	7900 (4300-9800)	0,761
Hemoglobin Median (min-max)	14,0 (9,5-16,5)	14,95 (10-18)	0,494
Hemotokrit Median (min-max)	44 (32-51)	45 (33-51)	0,866
Trombosit Median (min-max)	299000 205000-480000)	289000 (177000-455000)	0,234
ÜRE Median (min-max)	25 (13-49)	27 (8-49)	0,921
Kreatin Median (min-max)	0,73 (0,40-1,03)	0,72 (0,3-1,16)	1,000
AST Median (min-max)	21 (11-41)	24 (12-55)	0,367

Laboratuvar verilerinin alt grup analizinin yapıldığı istatistik verileri tablo-12’de gösterilmiştir. NSAİİ kullanan grup CRP değeri ve ESH değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksekti (sırası ile **p:0,032*** ve **p:0,038***). Biyolojik ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmedi. Hemoglobin değeri NSAİİ kullanan grupta hem biyolojik kullanan gruba göre hem kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü (sırası ile **p:0,015*** ve **p:<0,001***).

Tablo 12 Laboratuvar Parametrelerinin Biyolojik, NSAİİ ve Kontrol Alt Grup Analizi

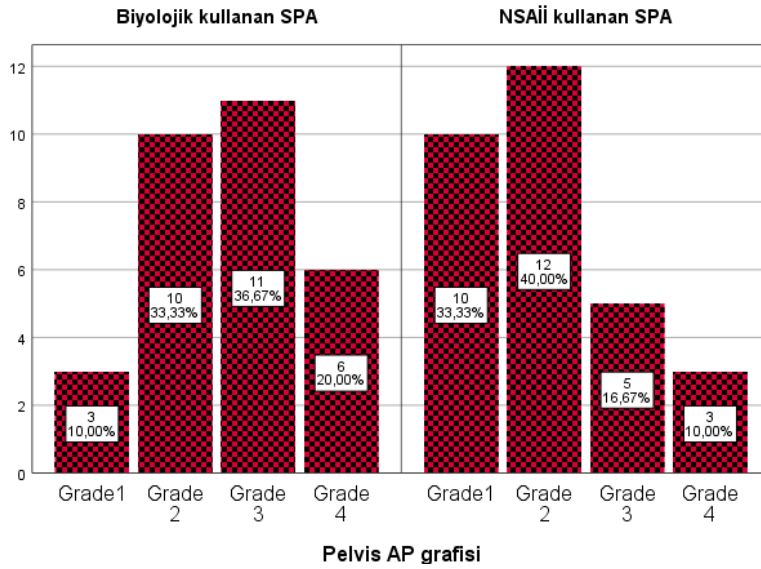
Laboratuvar parametresi	Grup	Kıyas grubu	P değeri
CRP (üst sınır:0,5)	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,032*
		Biyolojik kullanan SPA	0,603
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,251
Sedimentasyon (mm/s)	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,038*
		Biyolojik kullanan SPA	0,211
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,708
WBC	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,741
		Biyolojik kullanan SPA	0,728
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,295
Hemoglobin	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,015*
		Biyolojik kullanan SPA	<0,001*
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,190
Hemotokrit	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,368
		Biyolojik kullanan SPA	0,001*
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,065
Trombosit	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,076
		Biyolojik kullanan SPA	0,055
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,989
ÜRE	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,978
		Biyolojik kullanan SPA	0,597
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,722
Kreatin	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,683
		Biyolojik kullanan SPA	0,321
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,813
AST	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,099
		Biyolojik kullanan SPA	0,452
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,655
ALT	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,283
		Biyolojik kullanan SPA	0,232
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,992

Biyolojik ajan tedavisi alan grupta radyografik SpA oranı %90, NSAİİ grubunda %68'di ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (**p:0,028***). Sakroiliak MRG'de aktif bulgular NSAİİ kullanan grupta daha yüksekti (**p:0,002***). Bu sonuçlar SpA hastalarında biyolojik tedavi başlanmasını gecikme olduğunu gösteriyor.

Tablo 13- Radyolojik Özellikler

Klinik Özellik	Biyolojik	NSAİİ	P
Radyografik SpA n(%)	27(%90)	20(%68)	0,028*
Sakroiliak MRG'de aktif bulgular	18(%60)	28(%93,3)	0,002*

Şekil 3-SpA Gruplarında Radyografik Bulgular (p:0,058)



4.3. Serum Endokan Düzeyleri

Genel spondiloartrit grubu ile kontrol grubu serum endokan düzeyleri açısından kıyaslandığında spondiloartrit grubunda endokan düzeyinin istatistiksel açıdan anlamlılık sınırına yakın düzeyde daha düşük olduğu tespit edildi (**p:0,084**).

Tablo 14-SpA ve Kontrol Grubu Endokan Düzeyleri

	Hasta (n:60) Median (Min-max)	Kontrol (n:30) Median (Min-max)	p değeri
Endokan düzeyi (ng/dl) (min-max)	104,09 (76,10-1461,20)	150,39 (80,49-1899,14)	0,084

Serum endokan düzeyleri alt grup analizinin yapıldığı istatistik verileri tablo 15'te yer almıştır. Serum endokan düzeyleri ortalama değeri biyolojik kullanan SpA grubunda 322,13ng/dL ($\pm 359,66$), NSAİİ kullanan grupta 226,77ng/dL ($\pm 285,33$), kontrol grubunda 420 ng/dL ($\pm 512,01$) olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (p:0,175) ancak hem biyolojik alan grupta hem NSAİİ kullanan grupta serum endokan düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edildi.

Tablo 15-Serum Endokan Düzeyi Alt Grup Analizi

	Grup	Kıyas grubu	P değeri
Endokan düzeyi (ng/dl)	NSAİİ kullanan SPA	Kontrol	0,149
		Biyolojik kullanan SPA	0,623
	Biyolojik kullanan SPA	Kontrol	0,607

Psöriazis tanısı olan hastalar ve üveiti olan hastaların alt grup endokan analizi tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16-Psöriazis ve Üveit Alt Grup Endokan düzeyleri

Psöriazis		n	Ortalama	Std. sapma	P
Endokan düzeyi (ng/dl)	Var	4	490,973	654,767	0,170
	Yok	56	258,985	294,24	
Üveit öyküsü		n	Ortalama	Std. sapma	p
Endokan düzeyi (ng/dl)	Var	8	237,329	302,80	0,732
	Yok	52	280,162	331,20	

4.4. Serum Endokan Düzeylerinin Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Korelasyonu

Laboratuvar, radyolojik parametrelerin demografik ve klinik aktivite indeksleri ile korelasyonu tablo-17’de yer almaktadır. Serum endokan düzeyinin sabah tutukluğu süresi ile anlamlılık düzeyinde negatif korelasyonu saptandı. Pelvis AP grafisi radyografik skoru ile BASMI skoru arasında beklenildiği gibi pozitif korelasyon görüldü.

Tablo 17-Laboratuvar, Radyolojik Parametrelerin Demografik ve Klinik Aktivite İndeksleri ile Korelasyonu

		Yaş	BMI	Bel ağrısı süresi	Sabah tutukluğu süresi	BASDAİ skoru	ASDA S CRP	BASFİ skoru	AS Y.K. anketi	BASMI skoru
Endokan düzeyi (ng/dl)	rho-R	-0,19	-0,07	0,135	-,294*	-0,120	-0,219	0,034	-0,04	0,167
	p	0,131	0,586	0,305	0,022	0,359	0,093	0,796	0,737	0,202
CRP (üst sınır:0,5)	rho-R	0,118	0,219	0,087	-0,239	-0,169	,399*	-0,028	0,089	0,059
	p	0,369	0,093	0,509	0,065	0,197	0,002	0,834	0,497	0,652
Sedimentasyon (mm/s)	rho-R	0,162	0,218	-0,159	-0,059	0,177	,445**	0,007	0,101	-0,076
	p	0,215	0,094	0,225	0,655	0,175	0,000	0,960	0,444	0,565
WBC	rho-R	-0,077	0,022	-0,171	-0,073	0,100	0,141	0,102	0,077	0,163
	p	0,556	0,869	0,192	0,578	0,446	0,284	0,437	0,557	0,214
Hemoglobin	rho-R	-0,15	-0,14	,307*	0,014	-0,131	-,262*	-0,005	-0,11	0,078
	p	0,245	0,263	0,017	0,913	0,318	0,044	0,973	0,382	0,555
Trombosit	rho-R	0,133	0,036	-0,163	-0,117	0,107	0,191	-0,056	-0,05	-0,107
	p	0,312	0,784	0,214	0,374	0,416	0,144	0,669	0,679	0,416
ÜRE	rho-R	-0,09	-0,15	0,193	0,212	-0,080	-0,144	0,000	-0,13	-0,008
	p	0,496	0,238	0,140	0,104	0,542	0,274	0,999	0,308	0,952
Kreatin	rho-R	-0,14	-0,03	0,249	0,058	-0,143	-0,062	-0,051	-0,09	-0,094
	p	0,263	0,790	0,055	0,659	0,276	0,635	0,699	0,481	0,474
AST	rho-R	-0,069	0,089	0,100	0,049	0,121	0,126	-,262*	0,203	,384**
	p	0,603	0,497	0,449	0,709	0,358	0,337	0,043	0,119	0,002
ALT	rho-R	0,117	,318*	0,240	-0,001	0,051	0,133	0,243	0,133	,285*
	p	0,374	0,013	0,065	0,992	0,701	0,313	0,061	0,313	0,027
Pelvis AP grafisi	rho-R	0,224	-0,10	,533**	-0,073	-0,020	-0,047	0,183	0,151	,396**
	p	0,086	0,427	0,000	0,582	0,878	0,723	0,162	0,248	0,002

Laboratuvar parametrelerinin kendi içlerindeki korelasyonu tablo-18’de gösterilmiştir. Serum endokan düzeyi ile ESH arasında negatif korelasyon ($r:-0,32^*$ ve $p: 0,010$), hemogloblin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r: 0,335^{**}$ ve $p:0,009$) görüldü.

Tablo 18-Laboratuvar Parametrelerinin Serum Endokan düzeyi ve Kendi Aralarındaki Korelasyonu

		CRP	ESH	WBC	HGB	PLT	ÜRE	Krea	AST	ALT
Endokan düzeyi (ng/dl)	rho-R	0,117	-0,32*	0,212	,335**	-0,105	-0,07	,257*	0,124	0,069
	p	0,375	0,010	0,103	0,009	0,424	0,589	0,047	0,346	0,601
CRP (üst sınır:0,5)	rho-R	1,000	,341**	0,173	-0,152	0,194	-0,23	-0,042	0,115	0,170
	p		0,008	0,186	0,247	0,137	0,076	0,748	0,382	0,195
Sedimentasyon (mm/s)	rho-R	,341**	1,000	0,061	-,62**	,342**	-0,12	-,297*	-0,131	-0,030
	p	0,008		0,641	0,000	0,007	0,340	0,021	0,320	0,819
WBC	rho-R	0,173	0,061	1,000	0,022	,308*	-0,19	-0,032	0,109	-0,039
	p	0,186	0,641		0,865	0,017	0,134	0,810	0,407	0,765
Hemogloblin	rho-R	-0,152	-,62**	0,022	1,000	-,429**	0,215	,628**	,360**	,348**
	p	0,247	0,000	0,865		0,001	0,099	0,000	0,005	0,006
Trombosit	rho-R	0,194	,342**	,308*	-,42**	1,000	-0,10	-,41**	-,291*	-,338**
	p	0,137	0,007	0,017	0,001		0,414	0,001	0,024	0,008
ÜRE	rho-R	-0,231	-0,125	-0,196	0,215	-0,108	1,000	,323*	-0,120	0,005
	p	0,076	0,340	0,134	0,099	0,414		0,012	0,361	0,970
Kreatin	rho-R	-0,042	-,297*	-0,032	,628**	-,414**	,323*	1,000	,277*	,370**
	p	0,748	0,021	0,810	0,000	0,001	0,012		0,032	0,004
AST	rho-R	0,115	-0,131	0,109	,360**	-,291*	-0,12	,277*	1,000	,750**
	p	0,382	0,320	0,407	0,005	0,024	0,361	0,032		0,000
ALT	rho-R	0,170	-0,030	-0,039	,348**	-,338**	0,005	,370**	,750**	1,000
	p	0,195	0,819	0,765	0,006	0,008	0,970	0,004	0,000	

4.6. Radyografik ve non-Radyografik Spondiloartrit Alt Grup Verileri

Çalışmaya alınan 60 AxSpA hastasının 13’ü non-radyografik SpA, 47’si radyografik SpA olarak değerlendirildi. Non-radyografik SpA, radyografik SpA ve kontrol grubu serum endokan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (tablo-19).

Tablo 19-Non-Radyografik, Radyografik SpA ve Kontrol Grubu Serum Endokan Düzeyi

	n	Median	Min	Max	P değeri
Nonradyografik	13	102,119	79,649	1114,069	0,224
Radyografik	47	106,062	76,109	1461,2	
Kontrol	30	150,39	80,49	1899,14	

Spondiloartrit hastalarının radyografik sınıflandırmasına göre alt grup analizinin yapıldığı istatistik sonuçları tablo-20 ve tablo-21’de gösterilmiştir. Nonradyografik axSpA grubunda serum endokan düzeyi 215,390(±281,759) Radyografik SpA grubunda 290,787 (±337,459) olarak hesap edildi. Radyografik SPA hastaların serum endokan düzeyi nonradyografik SPA hastalara göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Bel ağrısı süresi, hemoglobin değeri AST ve ALT değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görüldü. Diğer klinik ve laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 20-NonRadyografik ve Radyografik SpA Alt Grup Analizi-1

	NonRadyografik SpA		Radyografik SpA		P
	Ortalama	Stad.Sap	Ortalama	Stad. Sap.	
Yaş	28,15	9,182	36,32	9,705	0,009
Cinsiyet: Erkek/Kadın	7/6(%53)		31/16 (%66)		0,520
Beden kitle indeksi kg/m2)	24,8056	4,88326	25,7928	4,45857	0,491
Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (yıl)	3,23	3,876	4,64	3,953	0,259
Bel ağrısı süresi (yıl)	4,69	3,449	11,74	6,084	<0,001*
Sabah tutukluğu süresi	49,62	42,203	46,70	33,884	0,796
BASDAİ skoru	3,608	1,8910	3,847	1,9551	0,696
BASDAİ ≥4	6 (%46)		23(%48)		0,829
ASDAS Skoru (CRP'li)	2,577	0,8729	2,605	0,7570	0,910
BASFİ skoru	3,538	1,7905	4,134	2,1119	0,357
AS yaşam kalitesi anketi	8,92	4,368	11,09	5,094	0,169
BASMI skoru	1,769	1,6408	2,787	2,1562	0,120
HLAB27 n(%)	5(%55)		%70		0,422

Tablo 21-NonRadyaografik ve Radyografik SpA Alt Grup Analizi-2

	NonRadyografik SpA		Radyografik SpA		P
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
CRP (üst sınır:0,5)	0,34	0,22-7,0	0,33	0,22-3,7	0,928
Sedimentasyon (mm/s)	7	4-30	5	1-50	0,263
WBC	8000	6300-9000	7500	4700-14800	0,603
Hemoglobin	13	10,6-15	14,7	9,5-16,5	0,036*
Trombosit	301000	249000-480000	280000	205000-412000	0,247
ÜRE	26	21-35	25	13-49	0,801
Kreatin	0,66	0,5-1,03	0,75	0,4-0,94	0,289
AST	18	11-38	22	14-41	0,010*
ALT	12	6-76	21	4-53	0,012*
Endokan düzeyi (ng/dl)	102,119	79,649-1114,069	106,062	76,109-1461,2	0,986

5.TARTIŞMA

Aksiyel Spondiloartrit (axSpA); öncelikle sakroiliak eklem ve omurgayı etkileyen, radyografik ve non radyografik spondiloartrit hastalarını kapsayan, bir takım ortak klinik özellikleri olan kronik inflamatuvar hastalıklar grubudur. Spondiloartritlerin takibinde akut faz reaktanlarının duyarlılığı düşüktür¹⁰⁹. Hastalık aktivasyonunu göstermede daha sensitif ve spesifik biyobelirteç araştırması veya hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, yeni patogenetik mekanizmaların ortaya çıkarılması için moleküler çalışmalar yapılmaktadır.

Endokan ilk defa 1996 yılında tespit edilmiş bir proteoglikandır¹¹. Endokanın akut inflamasyonda, enfeksiyon sürecinde, kronik inflamasyonda ve malignitede bir takım patogeneze adımlarında etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{13,176,177}.

Literatür taramasında axSpA hastalarında endokan düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmaya rastlamadık. Biz bu çalışmamızda axSpA hastalarında serum endokan düzeylerinin klinik bulgular ile olan ilişkisini araştırdık.

Çalışmamıza alınan hastaların biyolojik ajan tedavisi alan grupta erkek cinsiyet oranı (76,7 ye karşı %50) daha yüksekti. Bu bulgu literatürlerde bildirilen erkeklerin daha kötü prognostik faktöre sahip olduğu ve dolayısıyla daha yüksek oranda biyolojik ajan tedavisine geçildiği bilgisi ile uyumludur¹⁹⁰.

Yapılan bir metaanalizde gecikmiş ve yetersiz tedavi alan spondiloartrit hastalarının ciddi klinik ve ekonomik yükünün olduğu gösterilmiştir¹⁹¹. Yapılan bir çalışmada adalimumab tedavisi alan hastalarda iş verimliğinin %24,4 oranında arttığı gösterilmiştir¹⁹². Bizim çalışmamızda NSAİİ alan hastaların daha düşük oranda çalışma oranına sahip olduğunu tespit ettik, dolayısıyla bu veri yetersiz ve geç tedavi alan hastaların daha yüksek oranda iş gücü kaybı yaşadığını ve daha yüksek ekonomik yüke neden olduğunu desteklemektedir. BASDAİ skoruna göre aktif olan (≥ 4) hasta sayısı ($p:0,02^*$), ASDAS-CRP skoruna göre aktif hasta sayısı ($p: 0,013^*$) ve AS yaşam kalitesi anketi sonucu NSAİİ alan hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,045^*$). Bu da NSAİİ tedavisi altındaki hastaların daha aktif olmalarından dolayı daha yüksek işsizlik oranına sahip olmalarını açıklıyor.

Yapılan çalışmalarda SpA hastalarının %40-75'inde yüksek ESH ve CRP düzeyleri görülmüştür¹⁰⁹⁻¹¹¹. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP veya ESH yüksekliği; NSAİİ alan hasta grubunda %53, biyolojik alan grupta %40, toplam SpA grubunda %46 oranındaydı. Bu da SpA hastalarında ESH ve CRP'nin klinik takipte ve tedavi kararını vermede yetersiz olduğunu, daha sensitif ve spesifik biyobelirteçlerin bulunması gerektiğini ve hastaların klinik bulgular ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

NSAİİ kullanan grup CRP ve ESH açısından her iki parametrede de kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek değerlere sahipti (CRP için $p:0,032^*$ ve ESH için $p:0,038^*$). Bu da NSAİİ kullanan hastaların yapılan çalışmalarla uyumlu olarak daha aktif seyrettiğini desteklemektedir^{149,193}.

Psöriazisin spondiloartrit için OR 'nun 2,5 olduğu 2009 ASAS sınıflandırma kriterlerinde bildirilmiştir³⁵. Balta ve arkadaşlarının Psöriazis vulgaris hastalarında yapmış olduğu çalışmada serum endokan düzeyi Psöriazis hastalarında daha yüksek saptanmış¹⁶. Endokan düzeyleri ile PASİ cilt skoru, hsCRP ve ESH korele bulunmuş. Ancak bu çalışmada spondiloartrit grubu hastalıklardan olan psöriatik artrit dışlama kriteri olarak belirtilmiş. Yine Psöriazis hastalarında Toprak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum endokan düzeylerinin hastalık aktivitesi ile anlamlı düzeyde korele olduğu görülmüş¹⁸⁷. Bizim çalışmamızda bu çalışmaların aksine spondiloartrit tanısı alan hastaların serum endokan düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Psöriazis tanısı olan hastaların serum endokan düzeyi Psöriazis tanısı olmayan hastalara göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemesinin nedeni Psöriazis tanısı olan hastaların sayısının az olmasından kaynaklı olabilir.

Behçet hastalığı tüm çaplı damarları etkileyebilen sistemik bir inflamatuvar vaskülitir ve patogeneğinde endotel disfonksiyonu sözkonusudur. Endokanında endotel disfonksiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸⁰. Balta ve arkadaşlarının Behçet hastalarında serum endokan düzeyini değerlendirdiği çalışmada¹³ serum endokan düzeyi Behçet hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi, ESH ve CRP düzeyi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş. Ayrıca artrit olan hastalarda daha yüksek olduğu ve üveit varlığında ise endokan

düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiş. Kul ve arkadaşlarının yine aktif Behçet hastalarında yapmış olduğu çalışmada¹² serum endokan düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum endokan düzeyi ile TNF düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Balta ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da üveiti olan hastaların serum endokan düzeyi daha düşük saptanmış ancak istatistiksel açıdan bu fark anlamlı çıkmamıştır. Behçet hastalığında görülen üveit tipi (panüveit) ile SpA hastalarında görülen üveit tipinin (anterior üveit) farklı olması ve hastalıkların patogenezinin farklı olması bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamasını açıklayabilir. Bu iki çalışmada da sistemik tedavi alan hastalar çalışmalara alınmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmalarda biyolojik ajan tedavisinin endokan düzeyine olan etkisi değerlendirilmemiştir.

Romatolojik hastalığa sahip bireylerde ateroskleroz ve ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar başlıca mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır ¹⁹⁴. Karotis intima media kalınlığının kardiyovasküler hastalıkları göstermede etkili olduğu ve serum endokan düzeyinin intima media kalınlığı ile korele olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozus¹⁹⁵ ve Romatoid artrit¹⁵ hastalarında yapılan çalışmalarda serum endokan düzeyi ile intima media kalınlığının korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda karotis intima media kalınlığı ölçümü yapılmamıştır.

Sistemik skleroz patogenezinin vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis triadından oluştuğu bilinmektedir. Endokan molekülünün de vasküler olaylardan etkilendiği iyi bilinmektedir. Bălănescu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada¹⁸⁸ serum endokan seviyelerinin, sistemik skleroz hastalarında daha yüksek olduğu ve vaskülopati olarak değerlendirilebilecek dijital ülserlerin varlığı ve günlük Raynaud fenomeni ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ciddi cilt tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada¹⁴ juvenil idiyopatik artritli hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmış ancak serum endokan düzeyi hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmemiştir.

Literatür taramalarında AS hastalarında endokan düzeyinin bakıldığı tek bir çalışmaya rastlanıldı¹⁸⁶. Kadayıfçı ve arkadaşlarının anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastaların alındığı çalışmada serum endokan düzeyi anti-TNF alan hastalarda daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiş. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu olmadığından sağlıklı kontrollere göre serum endokan düzeyi kıyası yapılmamış. Yayında klinik veriler ile ilgili herhangi bir korelasyon belirtilmemiş. Radyografik ve nonradyografik axSpA hastalarının alındığı herhangi bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bizim çalışmamızda serum endokan düzeyi biyolojik kullanan SpA grubunda 322,13ng/dL ($\pm 359,66$), NSAİİ kullanan grupta 226,77ng/dL ($\pm 285,33$), kontrol grubunda 420 ng/dL ($\pm 512,01$) olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan tek çalışma ile uyumlu olarak biyolojik tedavi alan hastalarda serum endokan düzeyi NSAİİ kullanan gruba göre daha yüksek saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ancak hem biyolojik alan grupta hem NSAİİ kullanan grupta serum endokan düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edildi. Serum endokan düzeyi ile ESH arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde negatif korelasyon ($r: -0,32$ ve $p: 0,010$) ve hemoglobin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r: 0,335$ ve $p: 0,009$) saptandı. Sabah tutukluğu süresi ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlılık düzeyinde negatif korelasyon saptandı ($r: -0,294$ $p: 0,022$). Bu da aktif hastalarda daha düşük serum endokan düzeyinin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısının artırılması durumunda ve tedavi altında olmayan aktif hastaların değerlendirildiği çalışmalar yapılması durumunda serum endokan düzeylerinde de anlamlı farklılık saptanabilir.

Nonradyografik SpA grubunda serum endokan düzeyi 215,390 ($\pm 281,759$) Radyografik SpA grubunda 290,787 ($\pm 337,459$) olarak hesap edildi. Radyografik olan ve kötü prognoza sahip olduğu kabul edilen hasta grubunda serum endokan düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Daha büyük ölçekli çalışma alınması durumunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülebilir.

Ankilozan spondilit hastalarında TNF- α sekresyonunu ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur⁶³⁻⁶⁸. Ancak hem anti-TNF tedavilerinden hastaların fayda

görmesi hem lokal olarak TNF- α düzeylerinin arttığı gösterildiğinden genel olarak TNF- α sekresyonunun arttığı düşünülmektedir. İnflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan IL-1 ve TNF- α endokan ekspresyonunu indüklediğinden çözünür endokanın kan seviyeleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmektedir^{9,175,185}. Bizim çalışmamızın amacı da bu iki ortak noktadan kaynaklanmaktadır. Spondiloartrit patogenezinde rol oynadığı bilinen ve tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınan hedef molekül olan TNF- α molekülünün, aynı zamanda endokan düzeylerini yükselttiği daha önceki çalışmalarda gösterildiğinden biz daha önce herhangi bir çalışmada değerlendirilmemiş axSpA hastalarındaki serum endokan düzeyine bakmak istedik. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görmedik. Bizim çalışmamıza alınan hastaların tedavi altında olmaları ve bir grup hastanın serum endokan düzeyini etkileyen anti-TNF tedavisi alıyor olmaları dolayısıyla endokan düzeyleri anlamlı çıkmamış olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmakadır. Çalışmaya alınan vaka sayısının nispeten az olması, hastaların çalışmaya alınmaları esnasında tedavi altında olmaları, tedavi öncesi ve sonrası serum endokan düzeylerinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir. Bir diğer kısıtlılığımız daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları göstermede etkili olduğu gösterilmiş olan karotis intima media kalınlığının ölçülmemiş olması ve serum endokan düzeyi ile olan korelasyonuna bakılamamış olmasıdır. Ayrıca TNF- α düzeyinden etkilenen serum endokan düzeyinin TNF- α düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi çalışmanın kalitesini arttıracaktır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada axSpA hastalarının serum endokan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden istatistiksel açıdan farklı olmadığı ancak daha düşük olduğu tespit edildi. Serum endokan düzeyi ile ESH arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde negatif korelasyon ve hemogloblin düzeyi arasında pozitif korelasyon, sabah tutukluğu süresi ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı.

Bu bulgular serum endokan düzeyinin hastalık aktivasyonu ile negatif korelasyon gösterebileceğini düşündürmektedir. Daha net sonuçlara ulaşabilmek için daha yüksek vaka sayılarına sahip ve tedavi öncesi ve sonrası serum endokan düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
2. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-1227. doi:10.1002/art.1780341003
3. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6231933>
4. Khan MA, Van der Linden S. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20(2):107-113. doi:10.1038/bdj.2007.235
5. van der Linden S, Van Der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Clinical Features. *Rheumatic Disease Clinics Of North America*. 1998;24(4):663-676. doi:10.1007/978-0-387-68566-3_9
6. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):1-5. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E2
7. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD. Ankylosing Spondylitis and Hl-A 27. *Lancet*. 1973;28(1):904-907. doi:10.1016/S0140-6736(73)91360-3
8. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):399-405. doi:10.1038/nrrheum.2010.79
9. Kali A, Rathan Shetty KS. Endocan: A novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(6):579-583. doi:10.4103/0253-7613.144891
10. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vivès RR. Endocan in cancers: A

lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol.* 2013;2013:1-11. doi:10.1155/2013/705027

11. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996;271(34):20458-20464. doi:10.1074/jbc.271.34.20458
12. Kul A, Ateş O, Alkan Melikoğlu M, et al. Endocan Measurement for Active Behçet Disease Ayhan. *Arch Rheumatol.* 2017;32(3):197-202. doi:10.5606/ArchRheumatol.2017.6072
13. Balta I, Balta S, Koryurek OM, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):291-296. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.013
14. Yilmaz Y, Berru Durmuş R, Saraçoğlu B, et al. The assessment of Serum Endocan levels in children with Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Rheumatol.* 2018;33(2):168-173. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6528
15. Tuzcu G, Uslu AU, Tuzcu A, Baykara RA, Omma A, Küçük A. A novel marker relationship between carotid intima-media thickness and disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Human endothelial cell-specific molecule-1. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(6):1599-1605. doi:10.3906/sag-1806-60
16. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: Correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1066-1070. doi:10.1111/bjd.12525
17. Ruffer MA, Rietti A. On osseus lesions in Ancient Egyptians. *J Path Bact.* 1912;16:439-465.
18. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. *North Holl Publ Co.* Published online 1976:81-84.
19. Mettler CC. *History of Medicine.*; 1947.

20. MR. C. *De Re Anatomica Venice.*; 1559.
21. Pugh MT. Bernard Connor (1666-1698). *Rheumatology*. 2002;41(8):942-943. doi:10.1093/rheumatology/41.8.942
22. Brodie BC. “*Diseases Simulating Caries of the Spine*”, in *Diseases of the Joints, 5th Ed.*; 1850.
23. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):iii8–iii18.
24. E. W. Boland, Present AJ. Rheumatoid spondylitis. *J Amer med Ass*. 1945;117:843-849.
25. Spencer DG, Sturrock RD, Watson Buchanan W. Ankylosing spondylitis: Yesterday and today. *Med Hist*. 1980;24(1):60-69. doi:10.1017/S0025727300039788
26. Kellgren JH JM. Epidemiology of chronic rheumatism. In: *Atlas of Standard Radiographs in Arthritis*. ; 1963:36–40.
27. PH B, PH W. Population studies of the rheumatic diseases. *Excerpta Medica Found*. Published online 1968:456-457.
28. A C, J P, JF F, DJ S. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-1614.
29. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-1008. doi:10.1002/art.20990
30. Amor B, Dougados M MM. Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-89.
31. M E, R A, E T, MT D. Evaluation of the Amor and ESSG classification criteria for spondylarthropathies in a Turkish population. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(5):293-300.

32. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-3418. doi:10.1002/art.24024
33. Marzo-Ortega H, et al. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1721-1727. doi:10.1136/ard.2008.097931
34. Rudwaleit M, Landewé R, Van Der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-776. doi:10.1136/ard.2009.108217
35. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233
36. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-788. doi:10.1136/ard.2008.101501
37. Sieper J BJ. Clinician's Manual on Ankylosing Spondylitis. In: *Clinician's Manual on Ankylosing Spondylitis.* London : Current Medicine Group. ; 2009:1-80.
38. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(4):650-657. doi:10.1093/rheumatology/ket387

39. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(5):371-378. doi:10.1007/s11926-008-0060-3
40. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(2):110-118. doi:10.1038/nrrheum.2014.181
41. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):689-693. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204436
42. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: Estimates from a cross-sectional Survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):905-910. doi:10.1002/acr.21621
43. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in united states rheumatology practices: Assessment of spondyloarthritis international society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1299-1306. doi:10.1002/acr.21994
44. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008;35(2):305-309.
45. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823-1828. doi:10.1002/art.1780401015
46. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):883-886. doi:10.1136/ard.59.11.883
47. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best*

Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):601-609.
doi:10.1016/j.berh.2006.03.004

48. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. In: *Current Allergy and Asthma Reports*. Vol 15. ; 2015. doi:10.1007/s11882-014-0489-6
49. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(4):265-272. doi:10.1097/00002281-200107000-00004
50. Steiner NK, Gans C, Baldassarre L, et al. Twenty-five novel HLA-B alleles. 2003;(March):263-266.
51. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):162-180. doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00852.x
52. Brown MA, Wordsworth BP RJ. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(28):43-49.
53. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):1-10. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E3
54. Feldtkeller E, Khan MA, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-66. doi:10.1007/s00296-002-0237-4
55. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Jt Bone Spine.* 2008;75(3):299-302. doi:10.1016/j.jbspin.2007.06.021
56. Robinson WP, Van Der Linden SM, Khan MA, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989;32(9):1135-1141. doi:10.1002/anr.1780320912
57. Wei JCC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are

- strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. *Rheumatology*. 2004;43(7):839-842. doi:10.1093/rheumatology/keh193
58. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;41(3):460-465. doi:10.1002/1529-0131(199803)41:3<460::aid-art12>3.0.co;2-x
 59. Gautreau C, Tamouza R, Borot N, et al. The role of HLA genes in familial spondyloarthropathy: a comprehensive study of 70 multiplex families. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:201-206.
 60. Monowarul Islam SM, Numaga J, Fujino Y, et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(4):547-550. doi:10.1002/art.1780380414
 61. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*. 2011;43(8):761-767. doi:10.1038/ng.873
 62. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: A brief report and literature review. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1128-1132. doi:10.1136/ard.2003.011023
 63. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNF α -blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 SUPPL. 28):2-5.
 64. Gratacós J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (Il-6, Tnf- α , Il-1 β and Ifn- γ) in ankylosing spondylitis: A close correlation between serum il-6 and disease activity and severity. *Rheumatology*. 1994;33(10):927-931. doi:10.1093/rheumatology/33.10.927

65. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNF α and IFN γ in ankylosing spondylitis: Its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(1):36-42. doi:10.1136/ard.60.1.36
66. Vazquez-Del Mercado M, Garcia-Gonzalez A, Muñoz-Valle JF, et al. Interleukin 1beta (IL-1beta), IL-10, tumor necrosis factor-alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2002;29(3):522-526.
67. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res.* 2000;5(12):507-511.
68. Braun Jür, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):499-505. doi:10.1002/art.1780380407
69. Szántó S, Aleksza M, Mihály E, Lakos G, Szabó Z, Végvári A, Sipka S SZ. Intracytoplasmic cytokine expression and T cell subset distribution in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2372-2375.
70. Proton Rahman. Genetics of ankylosing spondylitis: An update. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(5):383-389. doi:10.1016/j.molimm.2013.06.013
71. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 64:1420-1429.
72. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? *Jt Bone Spine.* 2008;75(6):656-660.

73. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):687-702. doi:10.1016/j.berh.2014.10.018
74. Costello M, Warrington N, Gardiner B. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. Published online 2014:1-20. doi:10.1002/art.
75. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez Magan JC S-RD. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol*. 1994;33:644–7.
76. Ebringer A GM. Ankylosing spondylitis, HLA-B27, and klebsiella: cross reactivity and antibody studies. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(8):703-704.
77. Geczy AF, Alexander K, Bashir HV et al. A factor(s) in Klebsiella culture filtrates specifically modifies an HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*. 1980;283:782-784.
78. Fielder M, Pirt SJ, Tarpey I, Wilson C, Cunningham P E, C et al. Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of Klebsiella pneumoniae. *FEBS Lett*. 1995;369(2-3):243-248.
79. Ebringer R, Cawdell D EA. Klebsiella pneumoniae and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Br Med J*. 1979;10:383.
80. Ogrendik M. Treatment of ankylosing spondylitis with moxifloxacin. *South Med J*. 2007;100(4):366-370. doi:10.1097/SMJ.0b013e31802fa2a8
81. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:437–45.
82. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, Lovell C CA. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2667-2673.
83. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure

- comorbidity: A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221-229. doi:10.1016/S0895-4356(02)00585-1
84. Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, Van Der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1178-1184. doi:10.1136/ard.2002.004861
 85. Robertson LP DM. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol (Oxford)*. 2004;43(12):1565-1568.
 86. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-1390. doi:10.1007/s00393-008-0361-y
 87. Deyo RA WJ. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363–70.
 88. 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 Rheum*. 2006;54(2):569-578. doi:10.1002/art.21619
 89. Gran JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1985;4(2):161-169. doi:10.1007/BF02032287
 90. Šošo D, Aljinović J, Kojundžić SL, Marinović I, Čečuk Jeličić E, Marasović Krstulović D. Ultrasound-verified peripheral arthritis in patients with hla-b*35 positive spondyloarthritis. *Life*. 2021;11(6):524. doi:10.3390/life11060524
 91. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V DM. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883–87.
 92. Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582

93. Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):364-366. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182514059
94. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-959. doi:10.1136/ard.2007.075754
95. JT R. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989;1(6):792–796.
96. Kiltz U, Baraliakos X B. A. *Spondylarthropathies: Pathogenesis and Clinical Features*. 2nd ed.; 2015.
97. Van Praet L, Van Den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):414-417. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202135
98. Lautermann D BJ. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:11-15.
99. Kanathur N L-CT. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-554.
100. Mercieca C, Van Der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(8):434. doi:10.1007/s11926-014-0434-7
101. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2000;26:225–30.
102. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review. *Pulm Med.* 2012;2012(May 2009). doi:10.1155/2012/965956

103. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, Mowe M DH. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):19.
104. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(3):440-445. doi:10.1002/acr.22176
105. Strobel ES FE. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17:524–30.
106. Oh DH, Jun JB, Kim HT et al. Transverse myelitis in a patient with long-standing ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:195–6.
107. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L et al. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord.* 2001;14:427–33.
108. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):1-7. doi:10.1007/s11926-015-0522-3
109. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H van der LS. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):980-4.
110. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M SK. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J.* 2004;97(4):350-353.
111. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:425-427.

112. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine*. 2007;74(3):249-253.
113. Romero-Sánchez C, Robinson WH, Tomooka BH, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(11):1429-1435. doi:10.1007/s10067-008-0941-x
114. Zviahina OV, Shevchuk SV, Kuvikova IP SI. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. *Wiad Lek*. 2020;73(4):715-721.
115. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767
116. Bazzocchi A, Aparisi Gómez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(5):943-966. doi:10.1016/j.rcl.2017.04.003
117. Baraliakos X, Maksymowych WP. Imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):608-623. doi:10.1016/j.berh.2016.09.011
118. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Deicher H. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years' follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1987;6(2):60-66. doi:10.1007/BF02203386
119. Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging for axial spondyloarthritis. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):272-277. doi:10.1097/MAJ.0b013e31820f8c59
120. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in

- clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-1339. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971
121. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: Results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-107. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203201
 122. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. doi:10.1136/ard.2008.094870
 123. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):229-238. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01700.x
 124. Bodur H, Sivas F, Yılmaz Ö, Özgöçmen S, Günaydın R, Kaya T et al. Turkish League Against Rheumatism national recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Turk J Rheumatol.* 2011;26(3):73-86.
 125. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-938. doi:10.1002/art.23275
 126. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904. doi:10.1136/ard.2011.151027
 127. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-1765. doi:10.1002/art.21054

128. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1438-1443. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207897
129. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019;71(10):1599-1613. doi:10.1002/art.41042.2019
130. Ward MM, Deodhar A. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-298. doi:10.1002/art.39298.American
131. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Na BJ. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991. http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/27/27148/tde-08102007-211215/publico/Hiperterrorismo_e_midia_na_comunicacao_politica.pdf
132. J C, C L. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2). <http://www.thecochranelibrary.com>
133. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995;38(5):618-627. <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780380507><http://www.ncbi.nlm.nih.g>

134. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: A 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):419-421. doi:10.1136/ard.2006.054098
135. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF G-NJ. Efficacy of Methotrexate in Ankylosing Spondylitis: A Randomized , Double Blind , Placebo Controlled Trial. 2004;31(8):1568-74.
136. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):124-126. doi:10.1136/ard.2003.019174
137. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136-2146. doi:10.1002/art.21913
138. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230-3236. doi:10.1002/art.11325
139. Inman RD, Davis JC, Van Der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402-3412. doi:10.1002/art.23969
140. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187-1193. doi:10.1016/S0140-6736(02)08215-6
141. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled

Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231

142. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2447-2451. doi:10.1002/art.21197
143. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(6):838-844. doi:10.1002/acr.22848
144. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):226-229. doi:10.1136/ard.2008.103192
145. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56(9):1232-1239. doi:10.1136/gut.2006.106781
146. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The new engl J o f Med Orig.* 2007;357(3):228-238. doi:10.1177/1756283X11413315
147. Song IH, Appel H, Haibel H. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35(4):729.
148. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1541-1549.
149. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: Results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3096-3106.

doi:10.1002/art.38140

150. Corli J, Flipo RM, Philippe P, et al. Tumor necrosis factor- α inhibition in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Treatment response, drug survival, and patient outcome. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2376-2382. doi:10.3899/jrheum.150372
151. Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1572-1577. doi:10.1136/ard.2006.056747
152. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1276-1281. doi:10.1136/ard.2007.073098
153. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):282-295. doi:10.1038/nrrheum.2016.42
154. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):665-670. doi:10.1136/ard.2003.016386
155. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439-R444. doi:10.1186/ar1693
156. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 Year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212-1215. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201010

157. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2211-2213. doi:10.1002/art.38014
158. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-2548. doi:10.1056/nejmoa1505066
159. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open.* 2019;5(2):1-8. doi:10.1136/rmdopen-2019-001005
160. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-575. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023
161. Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Published online 2020. doi:10.1002/acr.24482
162. Poddubnyy D, Hermann KGA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):817-823. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204248
163. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-1347. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210322
164. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):779-788.

doi:10.1002/art.41580

165. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(39):133-141.
166. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-132. doi:10.1136/ard.62.2.127
167. 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):2286-2291.
168. 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 Sp. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):S47-S58. doi:10.1002/acr.20575
169. MacHado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53. doi:10.1136/ard.2010.138594
170. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-2285.
171. Braun J, van der Heijde D, Pincus T. Novel anti-rheumatic therapies challenge old views on ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S1-2.
172. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van Der Linden S, Van Der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*.

2006;65(3):316-320. doi:10.1136/ard.2005.040758

173. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter. *J Vasc Res.* 2002;39(2):148-159. doi:10.1159/000057763
174. Aitkenhead M, Wang SJ, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CCW. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: Induction of ESM-1, β ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res.* 2002;63(2):159-171. doi:10.1006/mvre.2001.2380
175. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(2):532-537. doi:10.1097/01.CCM.0000198525.82124.74
176. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human Endothelial-Cell Specific Molecule-1 Binds Directly to the Integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and Blocks Binding to Intercellular Adhesion Molecule-1. *J Immunol.* 2001;167(6):3099-3106. doi:10.4049/jimmunol.167.6.3099
177. Del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood.* 2010;116(19):4025-4033. doi:10.1182/blood-2010-02-270819
178. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(6):633-641. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a52a7f
179. Carrillo LM, Arciniegas E, Rojas H, Ramírez R. Immunolocalization of endocan during the endothelial-mesenchymal transition process. *Eur J Histochem.* 2011;55(2):73-77. doi:10.4081/ejh.2011.e13
180. Recchia FM, Xu L, Penn JS, Boone B, Dexheimer PJ. Identification of genes and pathways involved in retinal neovascularization by microarray analysis of two animal models of retinal angiogenesis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):1098-1105. doi:10.1167/iovs.09-4006

181. Zuo L, Zhang SM, Hu RL, et al. Correlation between expression and differentiation of endocan in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4562-4568. doi:10.3748/wjg.14.4562
182. Roudnicky F, Poyet C, Wild P, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cancer Res*. 2013;73(3):1097-1106. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1855
183. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2006;1765(1):25-37. doi:10.1016/j.bbcan.2005.08.004
184. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res*. 2007;313(7):1285-1294. doi:10.1016/j.yexcr.2007.01.021
185. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, et al. Identification of a 14kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;78-79:45-51. doi:10.1016/j.jpba.2013.01.035
186. Kadayifci FZ, Gezmen Karadag M. The relationship of serum endocan levels and anti-TNF-alpha therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(1):1-4. doi:10.5152/eurjrheum.2017.17287
187. Toprak AE, Ozlu E, Ustunbas TK, Yalcinkaya E, Sogut S, Karadag AS. Neutrophil/lymphocyte ratio, serum endocan, and nesfatin-1 levels in patients with psoriasis vulgaris undergoing phototherapy treatment. *Med Sci Monit*. 2016;22:1232-1237. doi:10.12659/MSM.898240
188. Bălănescu P, Lădaru A, Bălănescu E, Voiosu T, Băicuș C, Dan GA. Endocan, Novel Potential Biomarker for Systemic Sclerosis: Results of a Pilot Study. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):368-373. doi:10.1002/jcla.21864
189. Caires NDF, Gaudet A, Portier L, Tsicopoulos A, Mathieu D, Lassalle P.

- Endocan , sepsis , pneumonia , and acute respiratory distress syndrome. *Crit care*. 2018;22(1):1-10.
190. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(9):S35-S42.
 191. Yi E, Ahuja A, Rajput T, George AT, Park Y. Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(1):65-87. doi:10.1007/s40744-020-00194-8
 192. Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Van Der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(2):385-392. doi:10.3899/jrheum.090242
 193. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor α . *N Engl J Med*. 2002;346(18):1349-1356. doi:10.1056/nejmoa012664
 194. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):447-459. doi:10.1007/s00281-017-0632-2
 195. Icli A, Cure E, Cure MC, et al. Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Angiology*. 2016;67(8):749-755. doi:10.1177/0003319715616240

Ek-1 SpA Hastalarında Serum Endokan Düzeyi Hasta Toplama Formu

Hasta Adı Soyadı:			Tanı:		Tanı Tarihi:	
Cinsiyet	Erkek ☐	Kadın ☐	Yaş:			
Kilo:	Boy:		Cep Tel:			
Medeni Durum	Evli ☐	Bekâr ☐	Boşanmış ☐			
Sigara	İçiyor ☐	Bırakmış ☐	Hiç içmemiş ☐			
Alkol	İçiyor ☐	Bırakmış ☐	Hiç içmemiş ☐			
Ek Hastalık						
Meslek	Çalışıyor ☐	Çalışmıyor ☐	Emekli ☐	Hastalık Sonrası İşten Çıkış ☐		
Öğrenim	Okur Y Değil ☐	İlkokul ☐	Lise ☐	Lisans ☐	Y. Lisans ☐	
ROMATOLOJİK SORGU						
Bel ağrısı ☐ Bel ağrısı semptom süresi:..... Sabah tutukluğu ☐ Sabah tutukluğu süresi:..... Topuk ağrısı ☐ Periferik artrit ☐ Sedef hastalığı ☐ Daktilit ☐ İBH öyküsü ☐ Aile öyküsü ☐ Üveit öyküsü ☐ NSAİİ yanıt ☐						
TEDAVİ						
1-Nsaii: Evet ☐ Hayır ☐ 2-Sulfasalazin: Evet ☐ Hayır ☐ 3-Glukokortikoid: Evet ☐ Hayır ☐ 4-Biyolojik Ajan: Evet ☐ Hayır ☐ • Adalimumab ☐ Süre: • İnfiliximab ☐ Süre: • Etanercept ☐ Süre: • Sertolizumab ☐ Süre: • Golimumab ☐ Süre: • Sekukunimab ☐ Süre:						

BASDAİ	
1. Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?	
2. Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?	
3. Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?	
4. Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?	
5. Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?	
6. Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?	
TOTAL SKOR	
BASFi	Skor
1-Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
2-Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
3- Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
4- Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
5-Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
6- Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
7- Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
8- Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
9- Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor). KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
10- Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak. KOLAY 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İMKANSIZ	
BASFi SKORU (0-10): Toplam Skor/10:	

AS YAŞAM KALİTESİ ANKETİ			
“Evet”lerin sayısı toplanarak skor elde edilir. Yüksek skor hastalığın yaşam kalitesini daha fazla bozduğunu ifade eder.			
1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.	EVET	HAYIR	
2. Bazen içimden ağlamak geliyor.			
3. Giyinmede zorluk çekiyorum.			
4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.			
5. Hastalığımın dolaylı uyumak imkânsızdır			
6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.			
7. Her zaman yorgunum.			
8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.			
9. Dayanılmaz ağrım var.			
10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.			
11. Evdeki işleri yapmam imkânsız.			
12. Kolayca yoruluyorum.			
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.			
14. Her zaman ağrım var.			
15. Hastalığımın dolaylı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.			
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.			
17. Hastalığım moralimi bozuyor.			
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum.			
AS YAŞAM KALİTESİ ANKETİ SKORU (Toplam Evet Sayısı):			
FİZİK MUAYENE			
Fabere:			
Mennel:			
EPZM:			
1. M.Schober:	>4cm(0)	2-4cm(1)	<2cm(2)
2. İntermalleoler Mesafe:	>100cm(0)	70-100cm(1)	<70cm(2)
3. Lateral Fleksiyon:	>10cm(0)	5-10cm(1)	<5cm(2)
4. Baş Rotasyon:	>70°(0)	20°-70°(1)	<20°(2)
5. Duvar Tragus Mesafesi:	<15cm (0)	15-30cm(1)	>30cm(2)
BASMi TOTAL SKOR:			

LABORATUVAR			
HLA B27:	CRP:	SEDİM:	
WBC:	HGB:	HCT:	PLT:
ÜRE:	KRE:	AST:	ALT:
GÖRÜNTÜLEME			
Pelvis AP:			
Sakroiliak MR:			

