

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HLA-B27 POZİTİF VE HLA-B27 NEGATİF
SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA LABORATUVAR
BULGULAR VE TEDAVİYE YANIT

Uzmanlık Tezi

Dr. Konul RASHIDZADE

TRABZON-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HLA-B27 POZİTİF VE HLA-B27 NEGATİF
SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA LABORATUVAR
BULGULAR VE TEDAVİYE YANIT

Uzmanlık Tezi

Dr. Konul RASHIDZADE

Tez danışmanı

Prof.Dr.Refik Ali SARI

TRABZON-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, desteklerini esirgemeyen, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarıma, özellikle tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Refik Ali Sarı'ya,

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim, zor çalışma koşullarında desteklerini her zaman hissettiğim, kendilerini tanımaktan ve onlarla birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum canım arkadaşlarıma,

Bir ömür üzerimden emeğini eksik etmemiş olan, tüm eğitim hayatım boyunca bana her konuda destek olan en değerlilerim, canım babam Asif'e, annem Narmina'ya ve abim İsfandiyar'a,

Her anımda yanımda ve her konuda bana destek olan, varlığı ile hayatıma renk katan çok sevgili eşim Göktuğ ATNALLAR'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Konul RASHIDZADE

Trabzon-2024

ÖZET

Giriş ve amaç: Spondiloartropatiler (SpA), ankilozan spondilit (AS, radyografik aksiyel spondiloartrit (r-axSpA), radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA), psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili artrit formları dahil olmak üzere bir hastalık grubudur. SpA' lar inflamatuvar bel ağrısı (sakroiliit veya spondilit ilişkili), entezit, oligoartrit, anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bulgularla ortaya çıkabilir. İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf 1 aleli HLA-B27, ankilozan spondilit ve reaktif artrit dahil spondiloartropatilerin gelişimi ile ilişkilidir. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), sistemik inflamasyon belirteçleri olarak en yaygın kullanılan akut faz reaktanlarıdır.

Çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif olan 50 spondiloartropatili hasta incelenmiştir. Hastaların tedavisi öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların BASDAİ skalalarına göre klinik değerlendirmesi yapıldı. Laboratuvar tetkik olarak sedimentasyon, CRP, WBC, trombosit (PLT), hemoglobin (Hgb), ALT ve AST gibi değerleri bakıldı. Bizim bu çalışmada primer amacımız; HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif spondiloartropatili hastalarda laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtını retrospektif olarak analiz etmektir. Analiz ile hedeflenen, hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında laboratuvar değerlerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 50 SpA hastasının, laboratuvar bulguları, hastalık aktivitesi, HLA-B27 genetik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 50 hastanın 12'si (%24) kadın, 38'i (%76) erkekti. Hastaların 37'sinde (%74) HLA-B27 negatif, 13'ünde (%26) HLA-B27 pozitif tespit edildi. Hastaların 24'ünde (%49) MR görüntülemesinde sakroiliit ile uyumlu bulgu mevcuttu, 25'inde MR görüntülemesinde sakroiliit ile uyumlu bulgu yoktu. Bir hastada MR görüntüleme sonucuna ulaşamadı. 19 (%38) hastanın başvuru şikayeti bel ve sırt ağrısı iken, 31 (%62) hastada ekstremitte ağrıları daha belirgindi. Hastaların tedavi öncesi BASDAİ skoru ortalama 4,78 olduğu görüldü.

Sonuç : HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ skorunda anlamlı düşüş saptanmadı. ESH, CRP ve trombosit değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. HLA-B27 negatif hastaları tedavi öncesi ve sonrasında BASDAİ skorunda düşüş görüldü. HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi

sonrası BASDAİ skorunda anlamlı düşüş saptanmaması, HLA -B27 negatif grupta 37 ve pozitif grupta 13 hasta olması ile ilişkilendirildi. P değerinin anlamsız olması, her iki grupta eşit oranda hasta olmaması ile ilgili olduğu düşünüldü. İlerki çalışmalarda, her iki grupta eşit oranda hastaların çalışmaya alınması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartropatiler, Ankilozan spondilit, HLA-B27



ABSTRACT

Introduction and Aim: Spondyloarthropathies (SpA) constitute a group of diseases, including ankylosing spondylitis (AS), radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA), non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA), as well as arthritis forms associated with psoriasis and inflammatory bowel diseases. SpAs can manifest with symptoms such as inflammatory back pain (related to sacroiliitis or spondylitis), enthesitis, oligoarthritis, anterior uveitis, psoriasis, and inflammatory bowel disease. Human leukocyte antigen (HLA) class 1 allele HLA-B27 is associated with the development of spondyloarthropathies, including ankylosing spondylitis and reactive arthritis. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are commonly used acute phase reactants as indicators of systemic inflammation.

In our study, 50 patients with Spondyloarthropathy, classified as HLA-B27 positive and HLA-B27 negative, were examined. Clinical and laboratory findings before and after treatment were evaluated. Clinical assessment was performed based on the BASDAI scales. Laboratory investigations included sedimentation rate, CRP, white blood cell count (WBC), platelet count, hemoglobin (Hgb), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST). The primary objective of our study is to retrospectively analyze the laboratory findings and treatment response in HLA-B27 positive and HLA-B27 negative patients with Spondyloarthropathy. The analysis aims to compare the laboratory values of patients before and after treatment.

Materials and Methods: A retrospective evaluation was conducted on the laboratory findings, disease activity, and HLA-B27 genetic results of 50 SpA patients followed at the Department of Internal Medicine, Immunology Division, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey.

Findings: Out of the 50 patients included in the study, 12 (24%) were female, and 38 (76%) were male. Of the patients, 37 (74%) were HLA-B27 negative, and 13 (26%) were HLA-B27 positive. In the MRI imaging, 24 patients (49%) had findings consistent with sacroiliitis, while 25 patients did not have sacroiliitis-compatible findings. MRI results could not be obtained for one patient. The chief complaint at the time of presentation was lower back pain in 19 patients (38%) and limb pain was more prominent in 31 patients (62%). The mean BASDAI score before treatment was 4.78.

Conclusion: There was no significant decrease in the BASDAI score before and after treatment in both HLA-B27 positive and negative patients. No significant changes were

observed in ESR, CRP, and platelet values. A decrease in the BASDAI score was observed in HLA-B27 negative patients before and after treatment. The lack of a significant decrease in the BASDAI score before and after treatment in both HLA-B27 positive and negative patients was associated with the uneven distribution of patients, with 37 in the HLA-B27 negative group and 13 in the positive group. The insignificant p-value is thought to be due to the unequal distribution of patients in both groups. In future studies, enrolling an equal number of patients in both groups is planned.

Keywords: Spondyloarthropathies, Ankylosing Spondylitis, HLA-B27



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	2
TABLolar LİSTESİ	3
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Spondiloartropatiler	7
2.2. Ankilozan spondilit.....	8
2.2.1 Etiyoloji	8
2.2.2 Epidemiyoloji	9
2.2.3 Patogenez.....	9
2.2.4.Sınıflandırma ve Tanı	10
2.2.5 Fizik muayene	12
2.2.6. Ekstraartiküler tutulum.....	13
2.2.7. Laboratuvar Bulguları	15
2.2.8. Radyolojik görüntüleme	15
2.2.9. Ayrıcı tanı.....	17
2.2.10. Tedavi.....	17
2.3 Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit.....	17
2.4 Psöriatik artrit	19
2.4.1 Tanım-İnsidans-Prevalans	19
2.4.2. Sınıflandırma ve Tanı	20
2.4.3 Laboratuvar bulguları	21

2.4.4 Klinik bulgular	21
2.4.5 Tedavi.....	22
2.5. Reaktif artrit.....	22
2.6. Enteropatik artrit	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	27
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ.....	45
7.KAYNAKLAR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR ve SİMGELER

- AAÜ :** Akut anterior üveit
- AS :** Ankilozan spondilit
- ASAS :** Ankylosing Spondylitis Assessment Group
- ASÇG :** Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
- axSpA :** Aksiyel spondiloartropati
- BASDAI :** Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
- BT :** Bilgisayarlı tomografi
- CASPAR:** Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
- CR :** Konvansiyonel radyografi
- CRP :** C-reaktif protein
- ESH :** Eritrosit sedimentasyon hızı
- ESSG :** European Spondyloarthropathy Study Group
- EULAR :** European League Against Rheumatism
- GIS :** Gastrointestinal sistem
- HLA :** Human lökosit antijen
- İBH :** İnflamatuvar barsak hastalığı
- KİÖ :** Kemik iliği ödemi
- MRG :** Manyetik rezonans görüntüleme
- NSAİİ :** Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
- PsA :** Psöriatik artrit
- ReA :** Reaktif Artrit
- SİE :** Sakroiliak eklem
- SpA :** Spondiloartropatiler
- TNF- α :** Tümör nekroz faktörü- α

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 1961 Roma AS Kriterleri.....	10
Tablo 2. 1966 New York Kriterleri.....	11
Tablo 3. Uluslararası Spondiloartrit Derneği aksiyel spondiloartrit (AS) sınıflandırma kriterleri	12
Tablo 4. İnflamatuar bel ağrısı için ASAS Kriterleri.....	13
Tablo 5. Ankilozan spondilitte eklem dışı bulguların görülme sıklığı	14
Tablo 6 . Radyolojik olarak sakroiliitin derecelendirilmesi.....	16
Tablo 7. Moll-Wright Psöriatik Artrit Tanımlaması	20
Tablo 8. Moll- Wright Psöriatik Artrit Sınıflandırması	20
Tablo 9. CASPAR PsA Tanı Skorlama Sistemi	21
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri,hastaların değerlendirme kriterlerinin minimum ve maksimum oranları.....	27
Tablo 11. HLA-B27 negatif ve pozitif hastaların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 12. HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda polikliniğe başvuru şikayetleri ve sakroiliit bulgusu	28
Tablo 13. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skoru.....	29
Tablo 14. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ skoru	29
Tablo 15. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değeri	31
Tablo 16. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sedimentasyon değeri	32
Tablo 17. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değeri	33
Tablo 18. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT değeri	34
Tablo 19. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hb değerleri değişimi	35
Tablo 20. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit değerleri değişimi	36
Tablo 21 . HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil değerleri değişimi	37

Tablo 22. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT değerleri değişimi 38

Tablo 23. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değerleri değişimi 39

Tablo 24. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değişimi 40



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Spondiloartrit spektrumu.....	7
Şekil 2. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ skoru	30
Şekil 3. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değişim şeması.....	31
Şekil 4. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sedimentasyon değişim şeması.....	32
Şekil 5. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değişim şeması.....	33
Şekil 6. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT değişim şeması.....	34
Şekil 7. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB değişim şeması.....	35
Şekil 8. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit değişim şeması.....	36
Şekil 9. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil değişim şeması.....	37
Şekil 10. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT değişim şeması.....	38
Şekil 11. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değişim şeması.....	39
Şekil 12. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değişim şeması	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartrit (SpA), aksiyal iskeletin inflamasyonu, alt ekstremitelerin tipik olarak asimetrik periferik artriti, entezit, tipik eklem dışı bulgular ile karakterize edilen bir kronik inflamatuvar hastalık grubudur. SpA, ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile birlikte enteropatik artrit, reaktif artrit ve farklılaşmamış SpA dahil olmak üzere alt grupları vardır(1).

Ankilozan spondilit sakroiliak eklemleri, omurgayı ve entezileri etkileyen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf 1 aleli HLA-B27, ankilozan spondilit ve reaktif artrit dahil spondiloartritropatilerin gelişimi ile ilişkilidir (2). Sırt ağrısı aksiyal SpA'nın en sık semptomudur. Hastalık genellikle 3. veya 4. dekatta başlar. AS'lı hastalarda inflamatuvar bel ağrısı (sakroiliit veya spondilit ilişkili), entezit, oligoartrit, anterior üveit gibi bulgular görülebilir (3).

Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) direkt grafilerde sakroiliit bulgusu olmayan ve ancak manyetik rezonans görüntülemeye (MR) kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) görülen aksiyal inflamatuvar artrit formudur. Nr-axSpA hastaların bir kısmında ankilozan spondilite dönüşebilir (4).

Psöriatik artrit (PsA), psöriasis ile ilişkili, genellikle seronegatif, inflamatuvar bir artritir. PsA her iki cinsiyette de aynı sıklıkta görülür (5). PsA; artrit, spondilit, daktilit, entezit, psöriasis ve tırnak hastalığı dahil olmak üzere birçok semptomlarla karakterizedir (6). PsA'nın distal interfalangeal artrit, asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, artrit is mutilans ve spondiloartrit olmakla 5 alt grubu mevcuttur (5).

Eski adı ile Reiter sendromu olarak bilinen Reaktif artrit (ReA), spondiloartrit grubunun bir üyesidir. Bu hastalık genetik olarak yatkın bireylerde, genellikle genitoüriner (GÜ) veya gastrointestinal (Gİ) sistemde lokalize bakteriyel bir enfeksiyondan sonra gelişir (7).

Bizim bu çalışmada primer amacımız; HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif spondiloartropatili hastalarda laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtını retrospektif analiz ederek, HLA-B27 pozitifliği ve negatifliği ile tedaviler arasında ilişkinin varlığının gösterilmesidir.

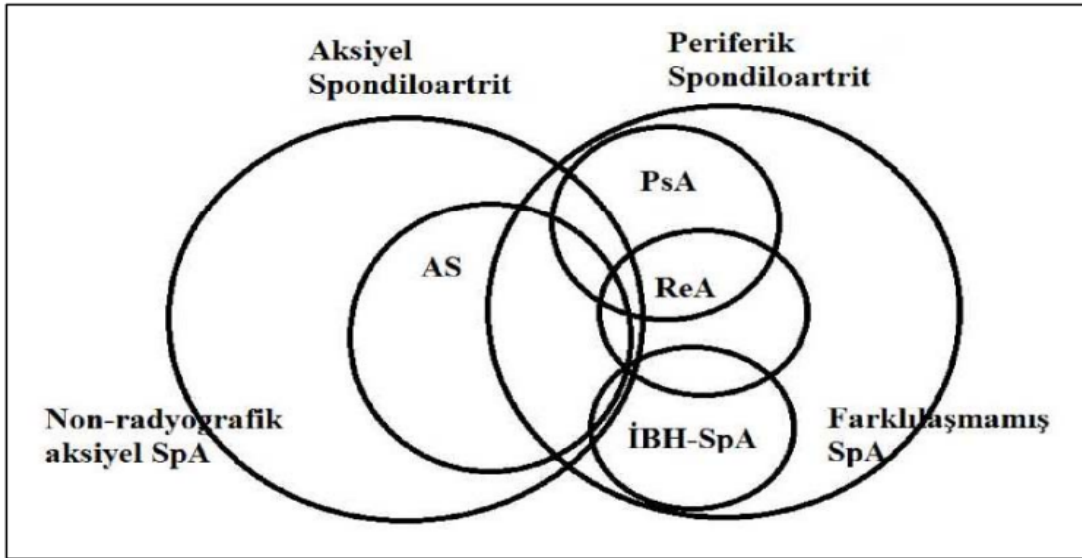
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartropatiler

Spondiloartrit (SpA) terimi, Yunanca spondilo- (omurga) arthr- (eklem) ve -itis (iltihaplanma) kelimelerinden oluşturulmuştur (8). Spondiloartropatiler (SpA) , ankilozan spondilit (AS)- radyografik aksiyel spondiloartrit (r-axSpA), radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA), psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili artrit formları dahil olmak üzere bir hastalık grubudur (1). SpA'nın prevalansı, genel popülasyonda % 0,2 ila % 1,61 arasında değişmektedir (10). SpA' lar inflamatuvar bel ağrısı (sakroiliit veya spondilit ilişkili), entezit, oligoartrit, anterior üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bulgularla ortaya çıkabilir (9–11).

Hastalığın klinik belirtilerine göre, SpA hastaları aksiyel iskelet sistemi ve periferik eklemlerin tutulumuna göre iki geniş kategoride gruplandırılmaktadır (Şekil 1) (12). Aksiyal spondiloartrit (AxSpA), omurganın veya sakroiliak eklem iltihaplanması ile karakterizedir. Öte yandan, psoriatik artrit prototipi olan periferik SpA (pSpA), genellikle apendiküler iskelet eklemlerini veya tendonları etkiler (12,13).

Şekil 1. Spondiloartrit spektrumu (12)



Spondiloartropatilerin kesin etiyolojisi ve patogenezi hala bilinmemekle beraber, çeşitli hipotezler mevcuttur. Hipotezlere göre bireylerin duyarlılığında genetik önemli bir rol oynamaktadır. Enfeksiyonlara ve barsak disbiyozuna neden olan çevresel faktörler de SpA patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Bazı çalışmalara göre, mikroorganizmalar hastalığı tetiklenmektedir (14).

2.2. Ankilozan spondilit

Aksiyal spondiloartrit (axSpA), genellikle 45 yaşından önce kronik bel ve sırt ağrısı ile ortaya çıkan inflamatuvar bir artritdir. AxSpA'nın iki alt tipi mevcuttur: ankilozan spondilit (AS olarak kısaltılır, aynı zamanda radyografik axSpA olarak da adlandırılır) ve radyografik olmayan axSpA (nr-axSpA).

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropatilerin en sık görülen hastalığıdır (15). Ankilozan spondilit, öncelikle aksiyal omurgayı etkileyen, inflamatuvar bel ağrısı gibi çeşitli klinik belirti ve semptomlar gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. AS sıklıkla omurga hareketliliğinin bozulmasına neden olur. Hastalarda kalça ağrısı, periferik artrit, entezit ve daktilit ("sosis parmakları") görülebilir (16).

2.2.1 Etiyoloji

Ankilozan spondilitin nedeni büyük ölçüde bilinmemektedir. HLA-B27'nin AS tanısında önemli rolü mevcuttur. Fakat, beyaz ırk AS hastalarının %85-%95'inde HLA-B27 pozitif olmasına rağmen, genel popülasyondaki HLA-B27 taşıyıcıların sadece %7-%8'inde AS gelişir (17).

"Artritogenik peptit" teorisine göre AS'de HLA-B27'nin ekzojen kaynaklardan CD8 lenfositlere peptitler sunar. Daha sonra antijenlerle çapraz reaksiyona girerek inflamasyona ve ilgili semptomlara neden olur (18). HLA-B27 esas olarak eritrositler dışındaki tüm hücrelerde eksprese edilmektedir (19). AS ilişkili en yaygın alt tipler B*2702, B*2705 ve B*2704' tür. Buna karşılık, HLA-B*2706 ve HLA-B*2709 alt tipleri AS'de görülmemektedir (20,21).

Çeşitli genetik, mikrobiyolojik, moleküler ve immünolojik çalışmaların sonuçlarına göre *Klebsiella pneumoniae*'nin AS'de ana mikrobiyal ajan olarak değerlendirilmiştir. Yüksek anti- *Klebsiella* ile ilişkiye dayalı yeni tanısal belirteçler ve antikorlar AS'in erken evrelerinde tespit edilmesinde kullanılabilir (22). *Klebsiella pneumoniae*'den oluşan nitrojenaz ve özellikle HLA-B*2705 olmakla beraber birkaç HLA-

B27 alt tipleri, antijen bağlama bölgesi ile arasındaki paylaşılan amino asit dizisi, genetik olarak duyarlı kişilerde AS ve diğer spondiloartropatilerin uyarılmasında önemli bir mekanizma olarak gösterilmektedir (23).

Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Ruminococcaceae ve Bacteroidaceae gibi çeşitli barsak bakterilerinin insanlarda AS gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (24).

Yapılan bir çalışma AS hastalarında emzirme geçmişini incelemiştir. Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasına göre, emzirmenin AS gelişiminde koruyucu etkiye sahip olduğunu görülmüştür (25).

2.2.2 Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit prevalansı, bir popülasyondaki HLA-B27 geninin sıklığına göre değişir. AS genellikle beyazlarda daha yaygın görülmektedir. En yüksek Kuzey Avrupa ve en düşük Sahra altı Afrika ülkelerinde görülür. HLA-B27 pozitif hastalarda %1-2 oranında AS gelişme riski mevcuttur. Birinci derece akrabalarında HLA-B27 pozitifliği mevcutsa, bu oran %15-20'e yükselebilmektedir (26,27). Son araştırmalara göre, genel popülasyonda AS prevalansının 10.000'de 9 ila 30 arasında değiştiği bildirilmiştir (28).

AS genellikle yaşamın ikinci dekatında başlamakla beraber, yaklaşık %10-20'sinde 16 yaşından önce semptomlar görülebilmektedir. 50 yaşından büyük kişilerde AS başlanması nadir bir durumdur (29).

Kadınlarda hastalık başlangıç yaşı erkeklerle kıyaslandığında, erken yaşta görülmektedir. Ancak genel olarak görülme olasılığı her iki cinsiyette eşittir. Çalışmalara göre kadınlarda daha fazla periferik eklemlerin tutulduğu gözlemlenmiştir. Erkeklerde ise en çok omurga ve pelvis etkilenir (30).

2.2.3 Patogenezi

Ankilozan spondilitin patogenezi halen tam olarak bilinmemesine rağmen, immün aracılı mekanizmalar, serumda yüksek IgA düzeyi, akut faz reaktanlarının artması ve HLA-B27 ile AS arasında yakın ilişki olduğu düşünülmektedir (31).

2.2.4. Sınıflandırma ve Tanı

Spondiloartropatilerin ve özellikle AS'nin tanısı hala senelerce gecikmektedir. Özellikle, kadın cinsiyet, semptomları genç yaşta başlayan, HLA-B27 testi negatif veya psöriazis hastalarında tanı gecikmesi daha çok görülmektedir (32).

Spondiloartropatiler ile ilgili olarak bugüne kadar çok sayıda sınıflama kriterleri oluşturulmuştur. Roma AS kriterleri 1961'de (Tablo 1), uzun süre kullanılan New York kriterleri (Tablo 2) 1966'da yayınlanmıştır. Bu ölçütler zaman zaman tanıda kullanılsa da, aslında farklı merkezlerde yapılan araştırmalarda bir standart oluşturmak için geliştirilmiştir (33).

Tablo 1. 1961 Roma AS Kriterleri

Klinik kriter	Radyolojik kriter
Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk	Bilateral sakroiliite ait radyolojik bulgular
Torakal bölgede ağrı ve tutukluk	
Lomber bölgede hareket kısıtlılığı	
Göğüs ekspansiyonunda azalma	
İritis öyküsü veya belirtisi	
Kesin Ankilozan Spondilit	
Evre 3-4 sakroiliit + en az 1 klinik kriter	
En az 4 klinik kriter	

Tablo 2. 1966 New York Kriterleri

Lomber fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon hareketlerinde kısıtlılık
Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı
Göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan)
Radyolojik evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliit-2, Orta derecede sakroiliit-3, Ankiloz-4
Kesin Ankilozan Spondilit 1. Evre 3-4 bilateral sakroiliit+ en az 1 klinik kriter 2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliit + 1. Klinik kriter veya 2.,3. Klinik kriter.
Olası Ankilozan Spondilit Evre 3-4 bilateral sakroiliit- klinik kriter yok

Günümüzde Uluslararası Spondiloartrit Derneği (Assessment of Spondyloarthritis International Society- ASAS) Grubu tarafından askiyal ve periferik SpA için yeni sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Aksiyal spA (AS) için sınıflandırma kriterlerinin görüntüleme ve klinik olmakla iki kolu vardır. Görüntüleme kolu, MRG ile tespit edilen sakroiliit varlığı ve SpA'nın klinik özelliklerinden en az biri gerekmektedir. HLA-B27 kolu ise HLA-B27 pozitifliği ve klinik özelliklerden en az ikisinin varlığını içermektedir (34).

Tablo 3. Uluslararası Spondiloartrit Derneği aksiyel spondiloartrit (AS) sınıflandırma kriterleri (35)

Hastaların bel ağrısının en az 3 aydır olması ve bel ağrısının başlangıç yaşı <45 olması gerekmektedir	
Görüntüleme kolu	HLA-B27 kolu
MRG veya düz radyografide sakroiliit ve SpA'nın bir veya daha fazla özelliği	HLA-B27 artı SpA'nın iki veya daha fazla özelliği
SpA özellikleri: İnflamatuar sırt ağrısı, artrit, topuk enteziti, üveit, daktilit, psöriazis, Crohn hastalığı/ülseratif kolit, steroid olmayan antiinflamatuar ajanlara iyi yanıt, ailede SpA öyküsü, HLA-B27, yüksek CRP	

2.2.5 Fizik muayene

Ankilozan spondilitin ilk belirtileri genellikle erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Başlangıç bulgusu karakteristik inflamatuvar bel ağrısıdır. Sinsi olan donuk bir ağrı ile başlar. Ağrı genellikle kalçanın derinliklerinde veya alt lomber bölgelerde oluşur. Hastanın şikayetleri aktivite ile düzelir, hareketsizlikle artar, sabah tutukluğu da olabilir. Sabah tutkunluğu bazen 3 saat sürebilir. Lomber lordoz, artmış dorsal kifoz, düşük omuz olabilir ve boyun öne doğru eğilebilir (29). İlerleyen zamanlarda kısa boy, karın dışı doğru şişer ve solunum diafragmatik olur.

İnflamatuar bel ağrısı tanısı koymak için Calin Kriterleri, Berlin Kriterleri ve ASAS Kriterleri (Tablo 4) mevcuttur. Bu üç kriterden ASAS kriterlerinin performansı daha üstündür (36).

Tablo 4. İnflamatuar bel ağrısı için ASAS Kriterleri

1. Başlangıç yaşı <40
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahat ile düzelme olmaması
5. Gece ağrısı
*5 kriterden 4'ünün varlığında inflamatuvar bel ağrısı tanısı koyulur.

Sakroiliak eklem (SİE) muayenesinde Fabere, Ganslen ve sakroiliak kompresyon ve s. gibi testler kullanılır. FABER testinde (Patrick testi) hasta sırtüstü yatırılır. Hastanın ağrı olan bacağı dizden bükülerek ayağı karşı taraftaki bacağın dizine konularak kalça eklemine fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon yaptırılır. Ağrı ortaya çıkması kalça ve sakroiliak eklem patolojilerini düşündürür. Fortin parmak işareti testinde hastanın SİE'nin poterior olarak dört parmakla derin bir palpasyon uygulandıktan sonra ağrı yeniden ortaya çıkar. Ganslen testinde hasta ağrı olmayan kalçasını bükerek ve ardından etkilenen bacağın muayene masasından sallaması sonrasında ağrı yeniden oluşur ve SİE'de ağrıya neden olur (37).

Schober testi lomber omurganın öne doğru fleksiyonunu ölçülmesinde kullanılır. Hasta ayakları omuzlarla yaklaşık aynı genişlikte olacak şekilde dik durur. Venüs çukurlarına yakın her iki posterior superior iliak dikeninin ortasına birinci çizgi yerleştirilir. İlk işaretin 10 cm üstüne ikinci çizgi yerleştirilir. Daha sonra hastaya, parmaklarıyla yere dokunacakmış gibi dizlerini düz tutarak maksimum öne doğru eğilmesi söylenir. İşaretlenen noktalar arasında en az 5 cm bir artış olması beklenir. Test genellikle iki kez yapılır, iki ölçümden büyük olanı doğru ölçüm olarak kabul edilir (38).

2.2.6. Ekstraartiküler tutulum

Ankilozan spondilite eklem dışı bulgular hem sıklık, hem de hastalığın şiddeti açısından büyük farklılıklar gösterebilir (39). Ankilozan spondilite akut anterior üveit (AAÜ), sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eklem dışı belirtiler eşlik edebilir (40). Bir veya daha fazla ekstraartiküler tutulumuna göre AS'nin prognozu ve yaşam kalitesi

etkilenmektedir. Ayrıca AS'li hastalarda ekstraartiküler tutulumuna göre tedavi seçenekleri değişmektedir (41).

AS'li hastalarda akut anterior üveit prevalansı %25,8 iken, AS'de psöriazisin toplu prevalansı %9,3 ve İBH için %6,8 olduğu görülmüştür (Tablo 5) (39)(41).

Tablo 5. Ankilozan spondilitte eklem dışı bulguların görülme sıklığı (39)

Eklem dışı bulgular	% olarak prevalansı
1. Ön üveit	1. 20-30
2. İnflamatuvar barsak hastalığı	2. 5-10
3. Kalp ritm bozuklukları	3. 3-33
4. Aort yetmezliği	4. 6-10
5. Sedef hastalığı	5. 10-25
6. Böbrek anormallikleri	6. 10-35
7. Osteoporoz	7. 11-18
8. Omurga kırıkları	8. 10-18

Akut anterior üveit (AAÜ), uveanın ön kısmı iris, siliyer cisim ve gözün ön kamerasını etkileyen uveanın akut bir inflamasyondur. Üveit, AS'de en sık görülen eklem dışı bulgudur. Hastalık süresi uzadıkça üveitin prevalansı da artar. Üveit tanısı AS'den önce, hatta AS semptomları oluşmadan önce bile konulabilir (42). AAÜ, HLA-B27 geniyle güçlü bir şekilde ilişkisi vardır, ancak HLA-B27negatif hastalarda da gelişebilir (43) . AAÜ genellikle akut tek taraflı ataklar (% 90) şeklinde olur. Hastalarda şiddetli göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme gibi şikayetler gelişir. Hastaların yaklaşık % 20 'sinde posterior sineşi katarakt veya glokom gibi komplikasyonlar oluşabilir (44).

Ankilozan spondilitli hastaların % 5-10 'unda Crohn hastalığı veya ülseratif kolit olur. AS hastalarının %25-49'unda ileokolonoskopi ile ortaya çıkan subklinik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır (39).

Ankilozan spondilitli hastaların %10 ila %25'inde psoriasis lezyonları görülür. Psöriazis hastalığında % 5 oranda sakroiliak eklemi ve omurga tutulumu olur (45) .

Kemik kaybı hastalığın erken evrelerinde mevcut olabilir ve omurgada daha baskındır. Diffüz osteoporoz, AS'nin ekstraartiküler özelliklerinden biridir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde vertebral kırıklar görülebilir (45).

Ankilozan spondilit hastalarda aort yetersizliği ve kalp iletim sistemi anormallikleri hastaların yaklaşık %25 'inde görölür. Ankilozan spondilitte tipik kardiyak tutulum, düz kas hücrelerinin veya fibroblastların proliferasyonunun etkileyerek aort yetersizliği ve iletim bozukluklarına neden olur. Bu tip kalp tutulumuna bağlı nefes darlığı, fiziksel kapasitede azalma ve yorgunluk gelişir. Hastalara rutin olarak ekokardiyografi ve elektrokardiyografi çekilmesi önerilmektedir (46).

2.2.7. Laboratuvar Bulguları

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), sistemik inflamasyon belirteçleri olarak en yaygın kullanılan akut faz reaktanlarıdır (17,47). Ne yazık ki, spesifite ve sensitiviteyi düşük olduğu için inflamatuvar süreci tam olarak temsil edememektedirler. AS'li hastaların sadece % 40-50 'sinde yüksek CRP veya ESH seviyeleri görölmektedir (47).

Hemogram parametreleri hastalıkların değerlendirilmesinde çok önemlidir. Nötrofiller, lenfositler ve trombositler bazı litik enzim, serbest oksijen radikallerinin ve sitokinlerin üretimini sağlamaktadırlar. Sitokinler inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde çok önemlidir. AS' de rutin olarak tam kan sayımı bakılması önerilir. İnflamasyonun artmasıyla birlikte nötrofil ve trombosit sayıları da artar, lenfosit sayılarında azalma görölür (48).

2.2.8. Radyolojik görüntüleme

Konvansiyonel radyografi (CR) ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemlerindendir. Kronik bel ağrısı ve AS şüphesi olan hastaların sakroiliak eklemlerin radyografik değerlendirilmesi açısından oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleri kullanılır (49). Oblik grafide diğerlerinden daha iyi görüntü olur.

EULAR (Avrupa Romatoloji Cemiyeti) tavsiyelerine göre (2015) (50):

1. Ankilozan spondilitde sakroiliit tanısı için ilk görüntüleme tekniği olarak SİE'lerin CR ile incelenmesi önerilir
2. Ankilozan spondilitte yeni kemik oluşumunda uzun vadeli yapısal hasarın takibinde CR kullanılabilir.

Ankilozan spondilit ilişkili sakroiliitin EULAR tavsiyelerinde ve ASAS axSpA tanı kriterlerinin radyografik görüntüleme kolu şu şekildedir (50) :

1. Bilateral sakroiliit derecesi $\geq$ II
2. Tek taraflı sakroiliit derecesi $\geq$ III

Tablo 6 . Radyolojik olarak sakroiliitin derecelendirilmesi (50)

Seviye	Evre	Açıklama
0	Normal	Eklemin değişmeyen morfolojisi
I	Şüpheli	Eklem kenar boşluklarının bulanıklaşması
II	Minimum anormallik	Eklem genişliğinde değişiklik olmaksızın küçük lokalize erozyon veya skleroz alanları
III	Kesin anormallik	Orta/ileri sakroiliit: $\geq$ 1'den fazla: erozyon, skleroz, eklem boşluğunun genişlemesi/daralması, kısmi ankiloz
IV	Şiddetli anormallik	Toplam ankiloz

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) AS'deki inflamasyonu değerlendirmek için bir görüntüleme yöntemidir (51). Sakroiliak eklemin MRG'si ile osteit (kemik iliği ödemi), entezit ve kapsülit şeklinde aktif inflamasyonu değerlendirilebilir. Bunlardan osteit, AS tanısı için en önemli bulgudur ve ASAS'ın sınıflama kriterlerinde yer almaktadır. Ancak, AS'ye spesifik bulgu değildir. Osteit paterni belirsiz olduğunda entezit ve kapsülit tanı için faydalıdır (52).

Bilgisayarlı tomografi (BT) sakroiliak eklemdaki yapısal değişiklikleri değerlendirmede altın standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmiştir. Ancak özellikle çocuklar, genç hastalar ve doğurganlık çağındaki kadınlar için radyasyon nedeniyle MR tercih edilmektedir (53) . Bununla birlikte, SİE'lerdeki aktif inflamasyonun önemli belirtisi

olan kemik iliği ödemi ve kemik iliğindeki yağlı dejenerasyon BT ile değerlendirilememektedir (54).

EULAR tavsiyelerine (2015) göre (50)

1. CR normalse ve MRG kontrendike veya çekilemiyorsa BT yapısal hasar hakkında bilgi elde edilebilir.

2.2.9. Ayırıcı tanı

Ağrının karakteri önemli bir belirteçtir. Bel ağrısı yapan nedenlerinin düşünülmesi gerekir. AS'de inflamatuvar tipte ağrı olur. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu gibi sakroiliit yapan diğer nedenler akla gelmelidir. Ayrıca intestinal bypass artriti gibi seronegatif spondilartropatiler, hiperparatiroidi, parapleji, Sarkoidoz, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brucella gibi enfeksiyonların sakroiliite neden olabilmektedir (55).

2.2.10. Tedavi

Ankilozan spondilit, farklı bulguları olan, genellikle iyi seyirli, morbidite ve mortalitesi düşük olan, tedavi gerektiren hastalıktır. Erken teşhis ve tedavi prognozu etkiler. Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin asıl amacı semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, yapısal hasarın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmaktadır. İlaç ile tedavilere ek olarak hastaların eğitimi ve egzersiz çok önemlidir (55).

Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği, Amerikan Romatoloji Koleji ve Spondiloartrit Araştırma ve Tedavi Ağı'nın AS tedavisine yönelik kılavuzlarına göre, AS için birinci basamak tedavi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). NSAİİ kullanımına rağmen hastalık devam ederse glukokortikoidler ve hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD) önerilmektedir. Birinci basamak tedavilere dirençli hastalarda tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri, anti-interlökin (IL)-17 inhibitörleri, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (56).

2.3 Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit

Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) direkt grafilerde sakroiliit bulgusu yoktur ve ancak manyetik rezonans görüntülemeye kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) görülmektedir. Günümüzde MR'ın yaygın kullanımına rağmen tanıda

ortalama 5-6 yıl kadar gecikme yaşanabilmektedir (57). Bazı nr-axSpA vakalarında ilerleyen zamanlarda AS gelişir. Nr-axSpA hastalarının yaklaşık %10-40' ının 2-10 yıl içinde r-axSpA'ya ilerlediği raporlanmıştır. Yaşam boyu %50'ye kadar olabilir (58) . Başlangıçtaki radyografik hasar (sindesmofit varlığı), yüksek akut faz reaktanları (CRP ve ESH) ve sigara içimi erken spinal radyografik bulgulara progresyon ile ilişkili bulunmuştur (59).

Yapılan çalışmalarda nr-axSpA tanısını kadınların erkeklere göre daha geç aldığı tespit edilmiştir. Görüntülemenin normal olması, HLA-B27 negatifliği ve axSpA'nın bir "erkek hastalığı" olarak bilinmesi kadınlarda tanının geç konmasına neden olmaktadır (60). Nr-axSpA'lı erkek ve kadın hastalar arasında bazı farklılıklar olduğu görülmüştür. Nr-axSpA prevalansı kadınlarda erkeklere benzer veya hatta biraz daha fazladır. Yaş, ilk semptomun süresi, tanı süresi, periferik artrit, entezit, hastalık aktivitesi erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (61) .

Nr-axSpA tanısı koyarken hastanın öyküsünü alırken inflamatuvar sırt ağrısının belirti ve semptomlarına, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ'ler) yanıtına dikkat edilmelidir. İnsan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) durumunun değerlendirilmesi önemlidir. Nr-axSpA hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların %63,6 ila % 83,5 'inde HLA-B27'nin pozitif olduğu tespit edilmiştir(62).

45 yaş altında, 3 aydan fazla kronik sırt ağrısı olan ve HLA-B27 pozitifliği, mevcut inflamatuvar sırt ağrı veya sakroiliit kriterlerinden birinin varlığında hastalar nr-axSpA açısından romatoloğa yönlendirilmeleri gerekmektedir (63).

Kesin tanı kriterlerinin olmaması, spesifik kan biyobelirteçlerinin bulunmaması ve kronik sırt ağrısına yol açabilecek nedenlerin çok olması sebebiyle nr-axSpA tanısında gecikmelere neden olabilir. Tanıdaki gecikmeleri önlemek için nr-axSpA'nın ayırıcı tanısı çok önemlidir (63).

Fibromiyalji, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ile karakterize idiyopatik bir sendromdur. Fibromiyaljide nr-axSpA'nın sırt ağrısı, enteziti taklit eden hassasiyet gibi semptomları görülmektedir. Ayrıca, axSpA hastalarında da fibromiyalji görülebilir. Hastalarda fibromiyaljinin varlığı nr-axSpA tanısını ekarte ettirmez (64).

Mekanik sırt ağrısı, inflamatuvar sırt ağrısının aksine, genellikle egzersizle kötüleşir ve dinlenmekle düzelir. Nr-axSpA'lı tüm hastaların sorulmadan sırt ağrısını tüm hastalardan detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Fakat, mekanik gibi görünen sırt ağrısı nr-axSpA tanısını dışlamaz. Mekanik sırt ağrısı, biyomekanik değişikliklerden kaynaklanırken, nr-axSpA, immün aracılı inflamasyondan kaynaklanır (65).

Septik sakroiliit nadir görülür, brucelloz, tüberküloz, doğum sonrası enfeksiyon, travma sonrası enfeksiyon vs. gibi nedenlerden dolayı oluşur. Septik sakroiliit genellikle tek taraflı olur, subakut sırt ağrısı ile başlar. Ek olarak septik sakroiliit hastalarında ateş, titreme veya kilo kaybı gibi enfeksiyon semptomları olabilir. MR'da kalın kapsülit, ekstrakapsüler sıvı toplanması ve periartiküler kasta ödem olması ile nr-axSpA'dan ayırt edilebilir (66).

2.4 Psöriatik artrit

2.4.1 Tanım-İnsidans-Prevalans

Psöriatik artrit (PsA), seronegatif artropatiler grubunda cilt bulguları ile birliktelik gösteren, kronik, ciddi sonuçlara sebep olabilen, hayat kalitesini düşüren otoimmün bir hastalıktır (67). PsA etiyolojisi hala tam bilinmemektedir. Eklem tutulumu ön planda olmakla beraber ekstraartiküler tutulumlar da çok sık görülür.

Kutanöz sedef hastalığı ile ilişkili inflamatuvar bir kas-iskelet sistemi hastalığı olan PsA 1964 yılında Amerikan Romatizma Derneği tarafından ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Batıda %2-4'lük bir prevalansa sahiptir. 40 ila 50 yaş arasındaki kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Periferik ve aksiyal eklemler, deri ve tırnaklar etkilenmektedir (68).

Psöriatik artrit hastalarında obezite olasılığı genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu görülmüştür(69). Genel popülasyonda sigara içiminin PsA gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (70). Sigara içmenin PsA hastalarında daha düşük periferik artrit prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (71). Enfeksiyonlar, özellikle Streptococcus enfeksiyonu, guttat PsO'nun gelişimi ile yakından bağlantılıdır (72).

Psöriatik artrit önemli özelliği, artan vaskülarizasyon ve immün hücre infiltrasyonu ile karakterize sinoviyal membran inflamasyonudur (73). İnfiltrate hücreler, sinoviyositleri aktive eden proinflamatuvar aracılara serbest bırakır. Monositik progenitör hücrelerin aktivasyonu ayrıca kemik erimesine aracılık eder , bu da eklem deformitesine ve fonksiyon kaybına neden olur (74).

PsA hastaların kanında, deri lezyonlarında, sinovyal membranında ve sıvısında Tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-17 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler görülmektedir (75,76).

2.4.2. Sınıflandırma ve Tanı

Psöriatik artrit gibi sistemik inflamatuvar romatizmal hastalıklar zamanla gelişir ve hastalığa yönelik tanısal biyobelirteçler sıklıkla mevcut olmadığı için tanıda gecikme olabilmektedir. Erken teşhis ve tedavi, uzun vadeli iyi sonuçlar için çok önemlidir. PsA'nın ayırıcı tanısında Romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA), bağ dokusu hastalığı, Gut artriti vs. bulunmaktadır (77).

Psöriatik artriti değerlendirmek için birçok sınıflandırmalar mevcuttur. 1973 yılında Moll ve Wright, PsA için bir sınıflandırma kriterleri oluşturdular (Tablo 7) (78). Bu ikilinin yaptığı sınıflandırmada PsA 5 alt gruba ayrılmıştır; distal interfalangeal artrit, asimetric oligoartrit, simetrik poliartrit, artrit mtilans ve spondiloartrit (Tablo 8)(78)

Tablo 7. Moll-Wright Psöriatik Artrit Tanımlaması (78)

İnflamatuvar bir artrit (periferik artrit ve/veya sakroiliit veya spondilit)
Psöriazis öyküsü
Romatoid Faktör Negatifliği

Tablo 8. Moll- Wright Psöriatik Artrit Sınıflandırması (78)

Distal İnterfalangeal Artrit
Asimetrik Oligoartrit
Simetrik Poliartrit
Artritis Mutilans
Spondiloartrit

CASPAR kriterleri (Psoriatic Arthritis için Sınıflandırma kriterleri- Classification criteria for Psoriatic arthritis) oluşturulmuştur (Tablo 9) (79). CASPAR kriterlerin orijinal 2006 değerlendirmesinde, sensitivitesi %98 ve spesifitesi %91 olarak belirlenmiştir (80).

Tablo 9. CASPAR PsA Tanı Skorlama Sistemi (81)

Kategori	Puan
Mevcut Psöriazis	2
Psöriazis öyküsü	1
Psöriazis aile öyküsü	1
Psöriatik tırnak tutulumu (onikoliz, pitting, hiperkeratoz)	1
Romatoid faktör negatifliği	1
Aktif daktilit veya daktilit öyküsü	1
El ve Ayak Grafilerinde PsA düşündürecek bulgular	1
5 kategoriden ≥ 3 puan tanıyı destekler	

2.4.3 Laboratuvar bulguları

Hastalığın değerlendirilmesi açısından biyobelirteçlerin tanımlanması araştırılmıştır. Ancak henüz klinik uygulamada spesifik bir biyobelirteç mevcut değildir. Lökosit sayısı, MMP-3 ve CRP gibi geleneksel kan biyobelirteçleri, PsA hastalığı aktivitesini izlemek için kullanılmaktadır (82). Nötrofiller, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR), PsA hastalarında psoriasisli hastalara göre artmıştır (83). Bu belirteçler hastalık aktivitesinin izlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak erken evre hastalıkta bu belirteçler normal olabilir(82).

2.4.4 Klinik bulgular

Psöriatik artrit tipik olarak psöriazis ile ilişkilidir. Psöriazis hastalarının %10-30'unda PsA görülmektedir. PsA'lı hastaların %80 kadarı psöriazis ile başvurur. PsA'da en sık görülen psoriasis vulgaris olmakla beraber, guttat, , tırnak, eritrodermik psöriazis hastalığı da dahil olmak üzere psöriazis formları görülmektedir.

Psöriatik artrit kas-iskelet sisteminin periferik ve aksiyal bulgular olmakla iki ana tipi mevcuttur. Periferik bulgular arasında daktilit ve entezit görülmektedir (84). Entezit hastaların %30-50'sinde mevcuttur, yaygın olarak plantar fasya , Aşil tendonu, patella çevresi , iliak kret , epikondiller ve supraspinatus yapışma bölgelerinde ağrıya neden olabilmektedir (85). Bir el veya ayak parmağının tamamının yaygın şişmesi ile karakterize

edilen daktilit, metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemleri etkilemektedir. Hastaların %40-50'sinde görülmektedir (86).

Hastaların sırtta veya boyunda ağrı ve sertlik şikayetleri olabilir. Hastalar servikal torasik, lomber ve sakroiliak bölgede ağrı yaşayabilir. İnflamatuvar özellikler açısından dikkatli öykü alınması gerekir (87).

2.4.5 Tedavi

Psöriatik artrit tedavisinde GRAPPA (Psöriazis ve Psöriatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu), EULAR (Avrupa Romatoloji Cemiyeti), ACR (Amerikan Romatoloji Koleji) / NPF (Ulusal Psoriasis Vakfı) klavuzları kullanılmaktadır (88) .

İlk tedavide her üç klavuz farklılık göstermektedir. EULAR VE GRAPPA klavuzları, daha önce tedavi almayan ve periferik artriti olan hastaların tedavisinin csDMARD ile başlamasını önermektedir. Fakat, GRAPPA klavuzlarında, mevcut durum daha agresif tedaviyi gerektiriyorsa, ilk önce biyolojik bir ilacın seçilebileceğini öne sürmektedir. Kontrendikasyon yoksa, EULAR ilk tedavide csDMARD olarak metotreksatı önerir. ACR/NPF, aktif tedavi almamış PsA hastalarında ilk olarak TNF inhibitörlerini tavsiye etmektedir (88).

2.5. Reaktif artrit

Reaktif artrit (ReA), eski adı ile Reiter sendromu olarak bilinmektedir. Spondiloartrit grubunun bir üyesi olarak kabul edilen bu hastalık genetik olarak yatkın bireylerde, genellikle genitoüriner (GÜ) veya gastrointestinal (Gİ) sistemde lokalize bakteriyel bir enfeksiyona sekonder olarak ortaya çıkar (89).

Reaktif artrit tarih, M.Ö. 460'da Hipokrat tarafından GÜ enfeksiyonu ve artrit birlikteliği ile ilgili "Bir genç cinsel ilişkiye girene kadar guttan muzdarip değildir" söylemi ile ilişkilendirilmiştir. Gut kelimesi, o dönemde akut artriti tanımlamak için kullanılmaktaydı. Bunun ReA'nın gerçek tanımı olup olmadığını bilmek zordur. Christopher Columbus'un Eylül 1494 yılında Porto Riko ve Santo Domingo arasındaki açık denizlerde yaptığı yolculukları sırasında dizanteri sonrası (muhtemelen *Shigella flexneri*) ateş, bilinç bulanıklığı ve alt ekstremitelerde ciddi artrit gelişmesi üzerine ReA geliştiği düşünülmektedir. 1498'de C. Columbus'un ateşi, gözünde ağrı, kanama ve akut poliartraljisi ile tekrar ortaya çıkmıştır. 1504 yılında "gut" nedeniyle "felçli ve yatalak" olmuştur ve 1506'da bilinmeyen nedenlerden ölmüştür (90).

Reaktif artrit" terimi, 1969 yılında "vücudun herhangi bir yerindeki bir enfeksiyon sırasında veya hemen sonra gelişen bir artrit" olarak tanımlandı (91). ReA genellikle HLA-B27 pozitif hastalarda GÜ veya Gİ enfeksiyonu takiben 2-4 hafta sonra artrit olarak kendini gösterir. Hastaların yaklaşık %70 oranında ReA'nın tipik özelliği olan entezit gelişmektedir. ABD'de yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, bakteriyel enfeksiyon sonrası ReA insidansı, 100.000'de 0,6 ila 3,1 arasında değişmektedir (92).

Reaktif artrit bakteri, virüs ve parazit gibi enfeksiyonlarla tetiklenmektedir ve en sık gastrointestinal veya genitoüriner yolları enfekte etmektedir. ReA en yaygın nedenleri *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardır (93).

Reaktif artrit ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkilendirilmiştir. Fakat bu durum HIV enfeksiyonu ilişkili veya hastalarda immünyetmezlik durumuna bağlı ReA'yı tetikleyen fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklı ayrımının yapılması zordur (94).

Reaktif artrit klinik bulguları değişkendir. Alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde görülen asimetrik oligoartrit ReA'nın tipik özelliklerindendir. Hastaların yaklaşık %50'sinde üst ekstremitelerde artrit hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Hastalarda reaktif komplikasyon olarak entezit veya bursit olabilir. Diğer SpA'larda görülen eklem dışı özelliklerden konjonktivit, akut anterior üveit, ciltte değişiklikler gelişebilir. Hastaların yaklaşık % 30 'unda akut bel ağrısı vardır (95).

Reaktif artrit tedavisinde ilk basamak olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAII'ler) kullanımı ve eklem içi steroid enjeksiyonlarının önerilmektedir. Eklem içi enjeksiyon dışında ReA'da steroid kullanımı uygun görülmemektedir. Anti-romatizmal ilaçların (DMARD) periferik tutulum için etkili olduğu görülmüştür, ancak aksiyal tutulumda etkili değildir. Anti-TNF ajanlarının kullanımı, son yıllarda reaktif artrit tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (96).

2.6. Enteropatik artrit

Enteropatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve diğer gastrointestinal hastalıklarla ilişkili bir spondiloartrittir. Eklem tutulumu, inflamatuvar bağırsak hastalığının en sık görülen ve en etkili ekstraintestinal belirtisidir. Enteropatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığının bağırsak semptomlarından önce ortaya çıkabilir (97).

Enteropatik artrit, klasik olarak Crohn hastalığını ve ülseratif kolit ile birlikte görülmektedir. Hastaların yaklaşık %25-35'inde barsak bulguları dışında belirtiler vardır.

Oftalmolojik bulgular, mukokutanöz belirtiler ve hepatobiliyer hastalık görülebilmektedir. İBH hastalarının %4-50'sinde periferik ve aksiyal artrit, tendinit, entezit, daktilit, miyozit, miyalji, osteopeni ve bazen granümatöz kemik lezyonları görülmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (98).

Enteropatik spondiloartrit sınıflandırılmasına yönelik 1998 Oxford kriterleri yapılmıştır (99). Bu kriterlerle başlangıçta enteropatik spondiloartrit 2 tipte sınıflandırılmıştır. Fakat, zamanla 3 tip olarak belirlenmiştir. Tip 1 enteropatik artrit, genellikle kendi kendini sınırlamaktadır, barsak iltihabına paralel bir oligoartiküler hastalık olarak seyretmektedir. Tip 2 enteropatik artrit, barsak tutulumundan bağımsız, kronik, simetrik poliartiküler bir hastalıktır. Tip 3 enteropatik artrit aksiyal ve periferik tutulum ile karakterizedir.

Enteropatik artrit için kesin tanı testi yoktur. İnflamatuar barsak hastalığı olan bir hastada eklem ağrısı, şişlik veya inflamatuvar sırt ağrısı geliştiğinde enteropatik artrit akla gelmelidir. Ciddi barsak semptomları geliştiren inflamatuvar artrit veya inflamatuvar sırt ağrısı olan hastalarda enteropatik artrit araştırılmalıdır. Laboratuvar testleri spesifik değildir ancak yüksek C-reaktif Protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) görülebilmektedir. Aksiyal tutulumu olan enteropatik artritlerde daha yüksek CRP düzeyleri saptanabilir (100).

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) ile ilişkili artrit tedavisine yönelik yaklaşım diğer spondiloartrit formlarının tedavilerine benzerdir. Başlangıç tedavisi için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanılmaktadır. Başlangıç tedavisine dirençli hastalarda antiromatizmal ilaçlar (DMARD) önerilmektedir. DMARD'lara dirençli hastalarda ise biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tek bir merkezde gerçekleştirilen, retrospektif bir klinik çalışma olarak planlandı. Bu çalışmaya 2021-2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İmmunoloji/Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve spondiloartropati tanısı konmuş 50 hasta dahil edildi. 20-75 yaş arası, en az 3 ay süre tedavi alan hastalar arasından toplam 50 hasta seçildi. Hastaların 37'si HLA-B27 negatif (%74) ve 13'ü (%26) HLA-B27 pozitif olmak üzere rastgele seçilerek çalışmaya alındı.

Çalışmamızda hastane veri sistemi üzerinden labaratuvar sonuçları, radyoloji görüntüleri, poliklinik epikrizlerinden hastaların klinik özellikleri, yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri önceden hazırlanmış olan bir veri toplama formuna kaydedildi. Klinik özelliklerine, şikayet sorgulamasına ulaşamayan hastalar hastane sisteminde kayıtlı telefon numarasından aranarak bilgi alındı. Ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tedavi başlanmadan önceki ve başlandıktan sonraki BASDAİ skoru, ESH, CRP, WBC, PLT, HGB, kreatinin, ALT ve AST değerleri kaydedildi.

"Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi" ya da kısaca "BASDAİ," ankilozan spondilit (AS) gibi spondiloartropatilerde hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüt sistemidir. BASDAİ: yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, şişlik, sabah tutukluğu ve lokalize hassas bölgelerin değerlendirildiği altı sorudan oluşan bir indekstir ve 0-10 arasında değişen bir skor üzerinden yorumlanır. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir yatay horizontal analog ölçek (VAS) üzerine işaret koyarak yanıtlanır. Sabah tutukluğuyla ilgili soruların iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer soruların toplam skoru ile birleştirilir. BASDAİ skoru, toplam değer 5'e bölünerek 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir.

Spondiloartrit tanısı almış olmak, en az 3 ay süredir ilaç tedavisi kullanıyor olmak, 18-75 yaş aralığı kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Konjestif kalp yetmezliği, Renal yetmezlik, Koroner arter hastalığı gibi ağır sistemik hastalıkları bulunması, malignite, aktif enfeksiyon varlığı, 18 yaşını doldurmamış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum (min) ve maksimum (max) değerler olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi, ortalama ve standart sapma değerleri, histogram grafiklerinin incelenmesiyle değerlendirildi. İki grubun normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Student t Testi, normal dağılım koşullarını sağlamayan verilerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya Trabzon, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmunoloji ve Romatoloji polikliniğine başvuran Spondiloartropati tanılı toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların 38'i (%76) erkek, 12'si (%24) kadındı. Hastaların yaş aralığı 24 ve 75 idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 46,92, HLA-B27 pozitif hastalarda 43,62, HLA-B27 negatif hastalarda 48,08 olarak tespit edildi.

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, hastaların değerlendirme kriterlerinin minimum ve maksimum oranları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS, n (%)
HLA-B27	Negatif			37 %74
	Pozitif			13 %26
Yaş		24-75	46,0	46,92 ± 12,1
Cinsiyet	Kadın			12 24,0
	Erkek			38 76,0
Sakroiliit	Var			24 49,0
	Yok			25 51,0
Şikayet	Bel/ sırt ağrısı			19 38,0
	Ekstremit ağrısı			31 62,0
BASDAİ		3-7	5,0	4,78 ± 1,6
CRP (mg/dl)		0,20-238,9	5,1	13,8 ± 36,7
Sedim (mm/h)		3-65	14,0	17,73 ± 14,5
WBC		4610-19 400	7385	8028 ± 2813
Hgb (g/dl)		9,7-16,5	13,4	13,4 ± 1,5
ALT (U/L)		5,0-50,0	21,0	23,1 ± 11,6
AST (U/L)		12,0-47,0	21,0	23,4 ± 8,82

HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında hastaların cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. HLA-B27 negatif ve pozitif hastaların cinsiyet dağılımı

		HLA-B27 (-)		HLA-B27 (+)		p
		Ort.±SS,	n (%)	Ort.±SS,	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	10	%27	2	%15,4	0,480
	Erkek	27	%73	11	% 84,6	

Heriki grupta da hastaların polikliniğe başvuru anındaki esas şikayetleri ve MRG`da sakroiliit bulgusu karşılaştırıldı (Tablo 12). HLA-B27 negatif gruptaki hastaların 12'sinde başvuru anında sırt ve bel ağrısı şikayeti daha belirgindi. Hastaların 25' i ise diz , kalça vs. gibi ekstremitelerdeki ağrı nedeniyle polikliniğimize başvurduğu tesbit edildi. HLA-B27 pozitif gruptaki hastaların 7'si sırt ağrısı şikayeti, 16'da ise ekstremitelerdeki ağrıların daha belirgin olduğu görüldü. HLA-B27 negatif ve pozitif grup karşılaştırıldığında p değerinde anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). Hastaların MRG'de sakroiliit bulgusunun olup olmaması her iki grupta da yaklaşık olarak aynı oranda görüldü ve heriki grup karşılaştırıldığında p değerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda polikliniğe başvuru şikayetleri ve sakroiliit bulgusu

		HLA-B27 (-)		HLA-B27 (+)		p
		Ort.±SS,	n (%)	Ort.±SS,	n (%)	
Başvuru şikayeti	Sırt /bel ağrısı	12	(%32,4)	7	(%53,8)	0,199
	Ekstremitelerde ağrı	25	(%67,6)	6	(% 46,2)	
Sakroiliit	yok	19	(%51,4)	5	(%41,7)	0,560
	var	18	(%48,6)	7	(%58,3)	

Tüm hastalarda (HLA-B27'e bakılmaksızın) tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skoru

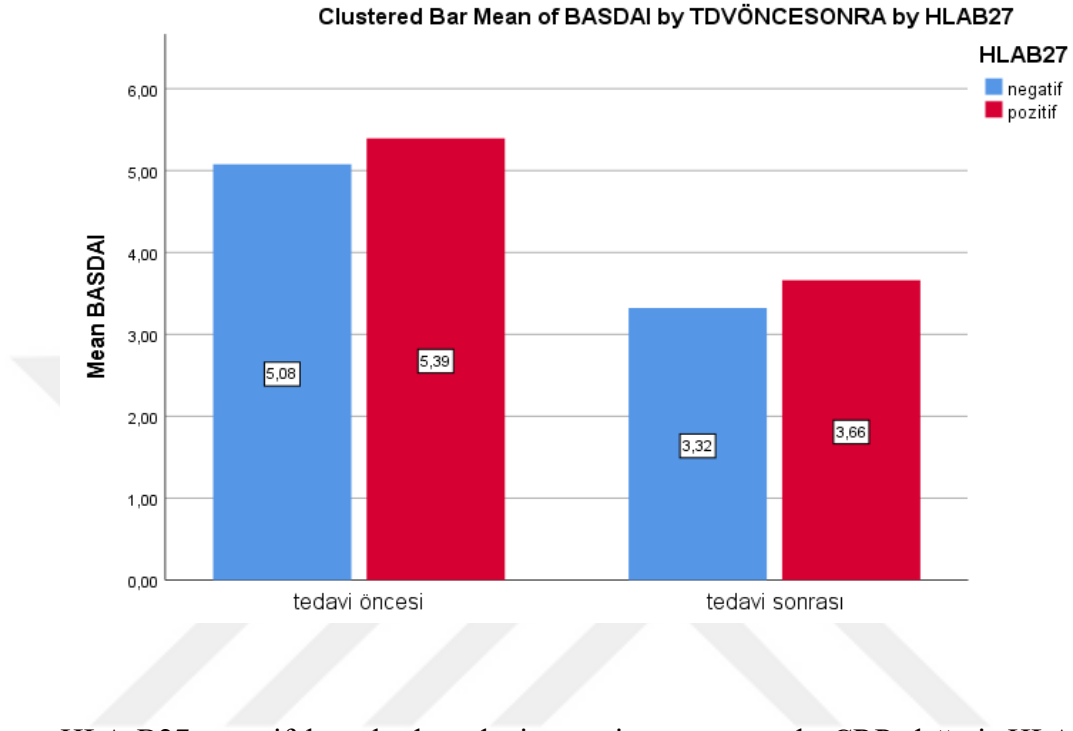
	Min- Max	Medyan	Ort.±SS, (%)	n	P
Tedavi öncesi BASDAİ	3-7	5,00	4,78	±1,64	0,001
Tedavi sonrası BASDAİ	0-4	2,80	2,89	±1,32	

HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda, anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p < 0.001$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0,14$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrasında BASDAİ skorunda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo14) (Şekil 2). P değerinin anlamsız olması, hasta sayısının yetersizliği ve HLA-B27 pozitif ve negatif hastaların eşit oranda dağılımının olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü. HLA-B27 negatif grubunda 37 hasta varken, HLA-B27 pozitif grubunda 13 hasta mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 14. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ skoru

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi BASDAİ	5,07 ±1,69	5,39 ± 2,09	0,494
Tedavi sonrası BASDAİ	3,32±1,84	3,66 ± 2,49	

Şekil 2. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası BASDAİ skoru

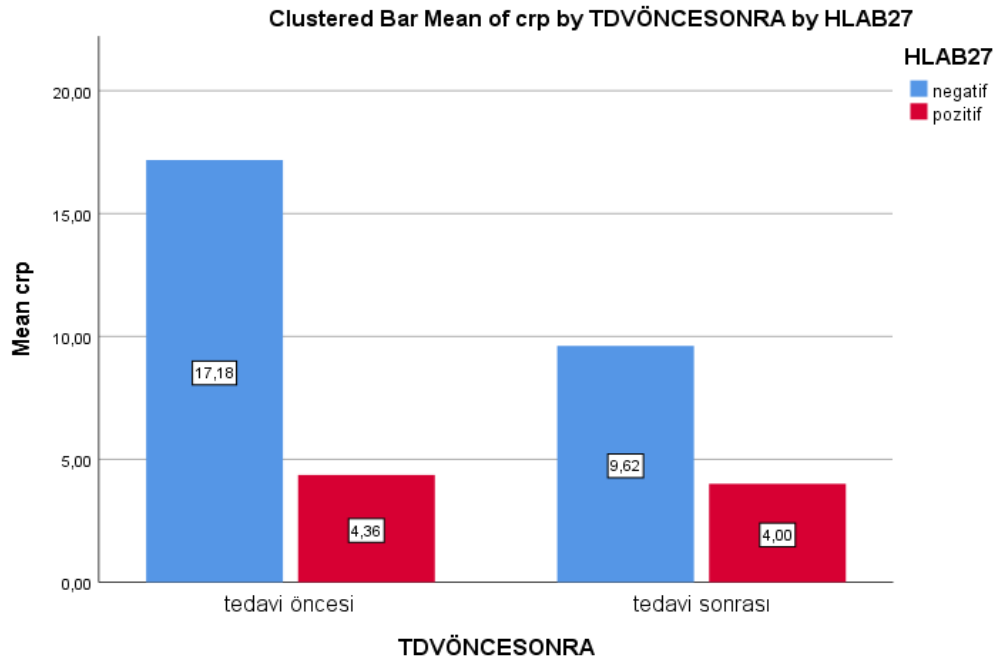


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında CRP değeri, HLA-B27 pozitif hastalara göre daha yüksekti. HLA-B27 negatif hastalarda tedavi sonrasında CRP değerinde düşüş görüldü. Fakat, bu düşüş anlamlı kabul edilmedi ($p = 0,22$). HLA-B27 pozitif hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrasında CRP değerinde anlamlı düşüş görülmedi ($p=0,42$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar karşılaştırıldığında tedavi sonrasında CRP değerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15) (Şekil 3).

Tablo 15. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değeri

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi CRP	17 ± 42	4,36 ± 3,89	0,31
Tedavi sonrası CRP	9,6 ± 18	4 ± 3,77	

Şekil 3. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değişim şeması

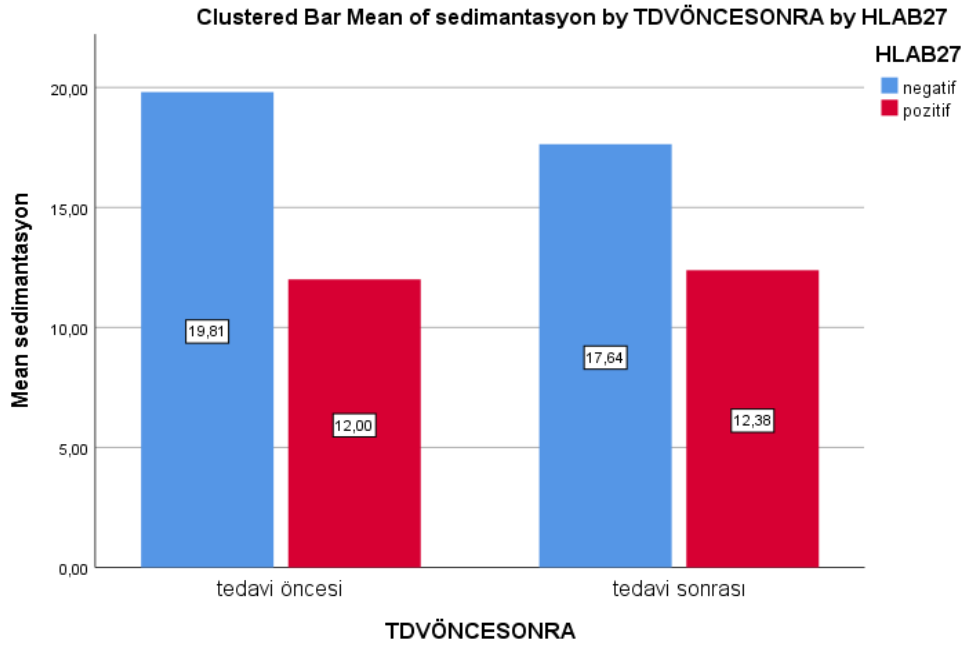


HLA-B27 negatif grupta tedavi öncesi sedimentasyon değeri, HLA-B27 pozitif gruba göre daha yüksekti. HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında p değerinde anlamlı fark görülmedi ($p=0,28$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında p değeri 0,7 olarak saptandı. HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi sonrası sedimentasyon değerlerinde anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 16. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESH değeri

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi ESH	19,8 ±15,8	12 ±8,1	0,59
Tedavi sonrası ESH	17,6±15,5	12,38±9,5	

Şekil 4. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası sedimentasyon değişim şeması

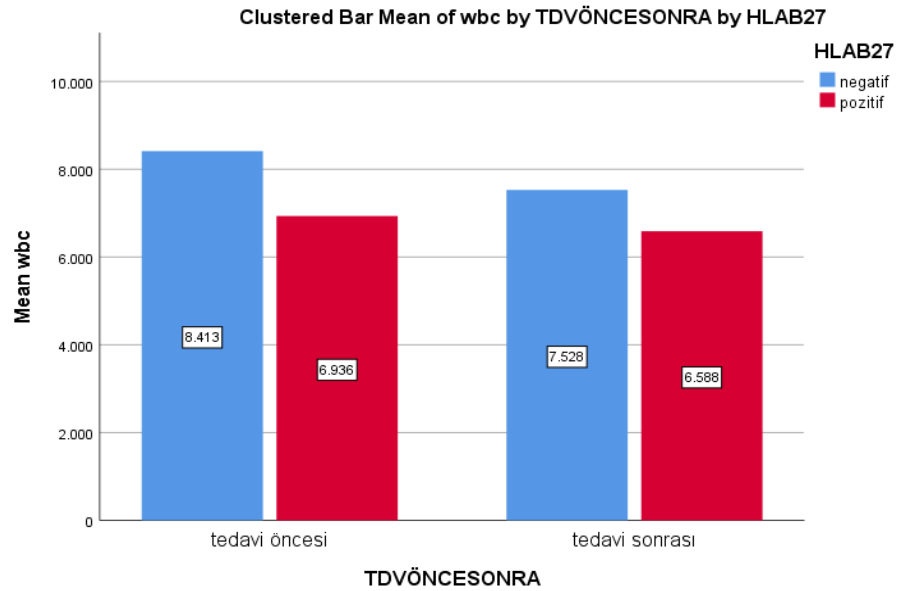


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası WBC değerleri incelendiğinde, anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p=0,01$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0,35$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 17) (Şekil 5).

Tablo 17. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değeri

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi WBC	8412 ±3101	6936±1308	0,14
Tedavi sonrası WBC	7527±2387	6588±1898	

Şekil 5. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değişim şeması

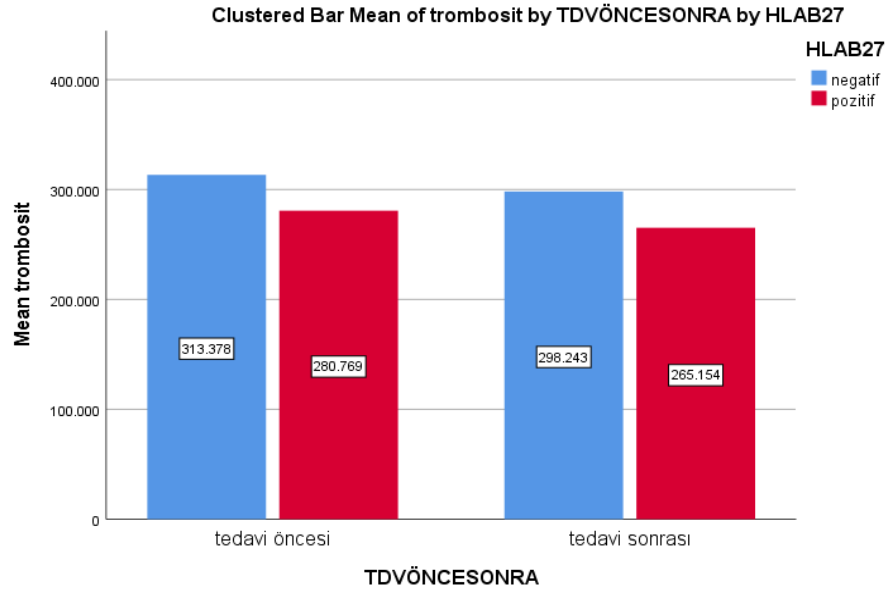


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında trombosit değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası trombosit değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 18, Şekil 6).

Tablo 18. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT değeri

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi PLT	313378 ±93173	280747±72848	0,38
Tedavi sonrası PLT	298243±85354	265153±78223	

Şekil 6. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLT değişim şeması

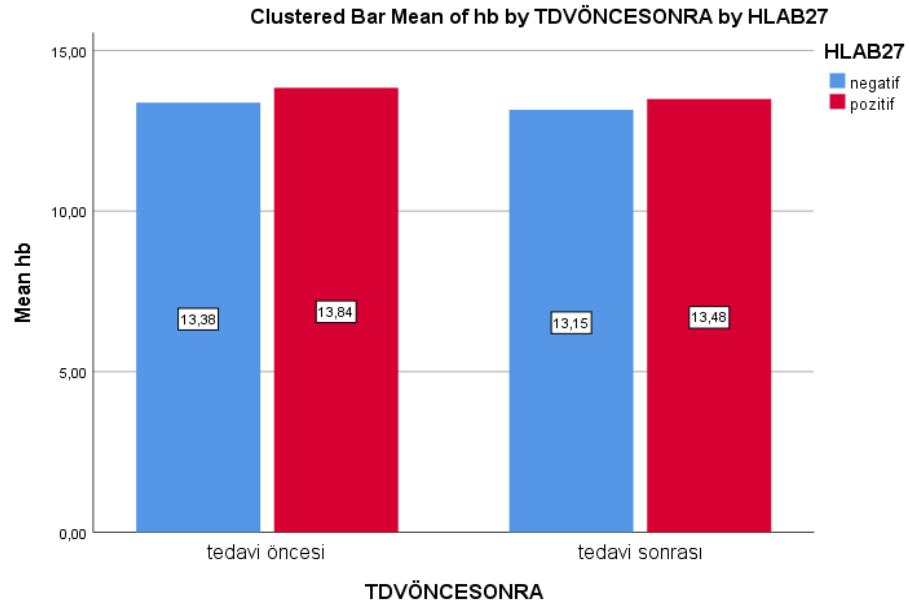


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası HB değeri incelendiğinde $p=0,05$ olduğu görüldü. HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Hb değerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Hb değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 19, Şekil 7).

Tablo 19. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hb değerleri değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi Hb	13,3 ±1,4	13,8 ±2,02	0,39
Tedavi sonrası Hb	13,1±1,35	13,4±1,62	

Şekil 7. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HB değişim şeması

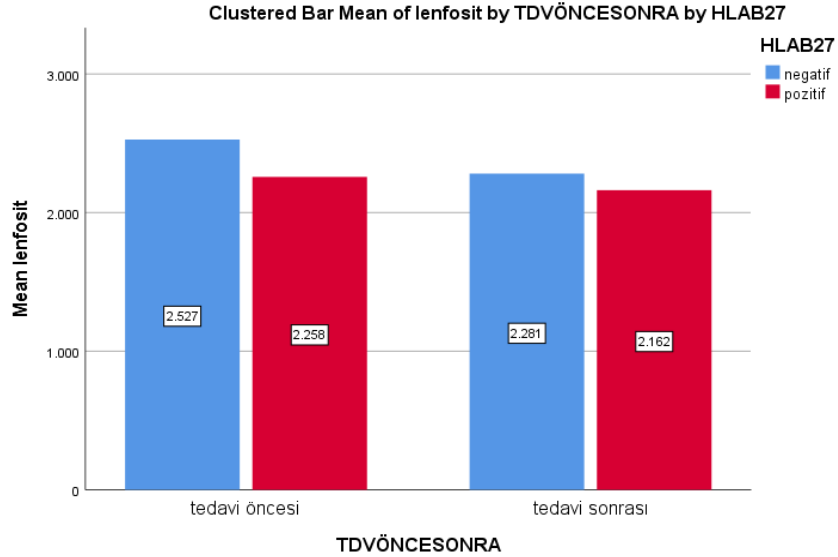


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lenfosit değerinde anlamlı farklılık görüldü ($p=0,02$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lenfosit değerindeki değişikliğe bakıldığında anlamlı fark görülmedi ($p=0,33$). HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lenfosit değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 20, Şekil 8).

Tablo 20. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit değerleri değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi lenfosit	2527±866	2257±540	0,17
Tedavi sonrası lenfosit	2281±720	2161±686	

Şekil 8. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit değişim şeması

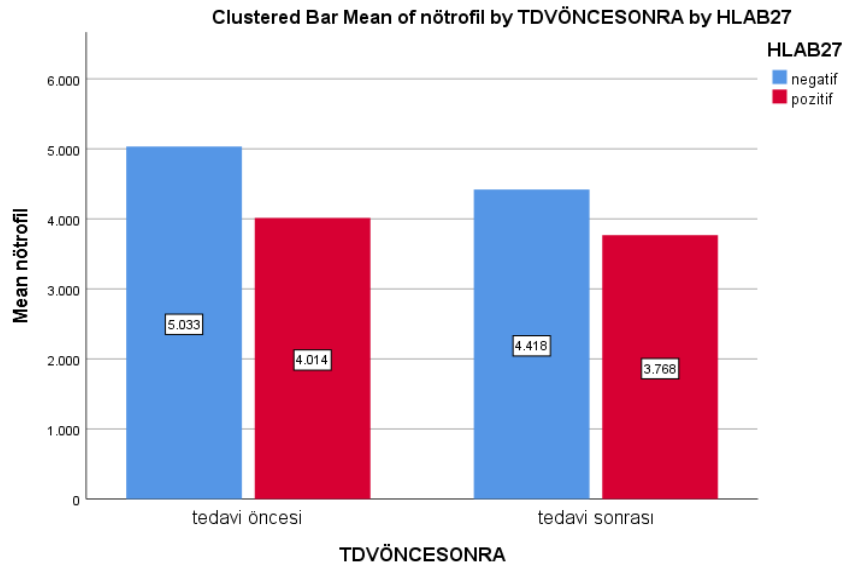


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi, sonrası nötrofil değerinde anlamlı değişiklik saptandı ($p=0,03$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında nötrofil değerinde fark anlamlı değildi ($p=0,5$). HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında nötrofil değerinde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 21, Şekil 9)

Tablo 21 . HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil değerleri değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi nötrofil	5032 ±2412	4013±1072	0,18
Tedavi sonrası nötrofil	4418±1720	3757±1470	

Şekil 9. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil değişim şeması

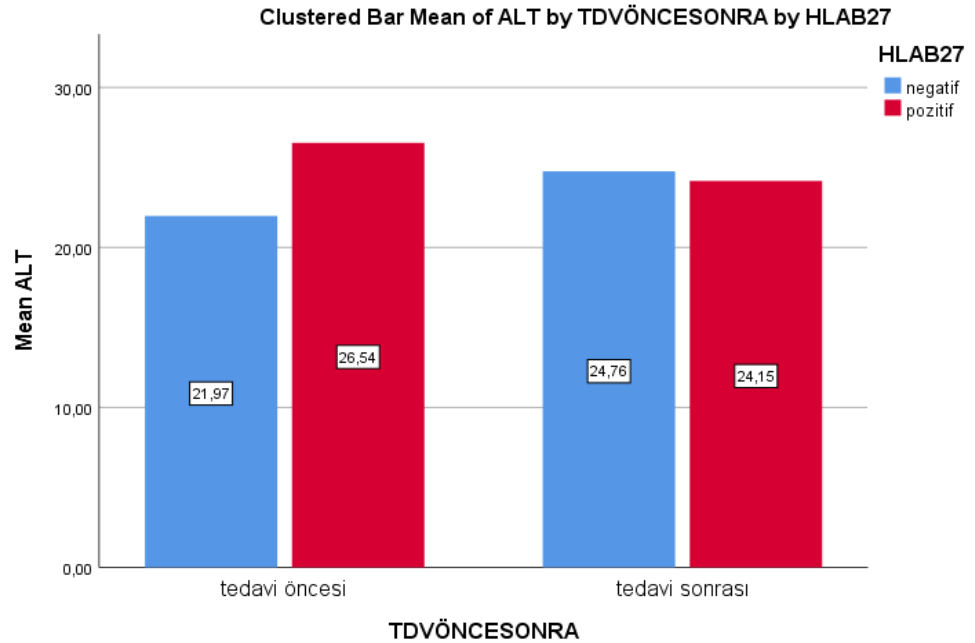


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ALT değerindeki fark anlamlı değildi ($p=0,07$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ALT değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0,44$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ALT değerlerinde anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0.05$) (Tablo 22, Şekil 10).

Tablo 22. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT değerleri değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi ALT	21,9 ±9,6	26,5±15,8	0,54
Tedavi sonrası ALT	24,7 ±12,1	24,1 ±11,2	

Şekil 10. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT değişim şeması

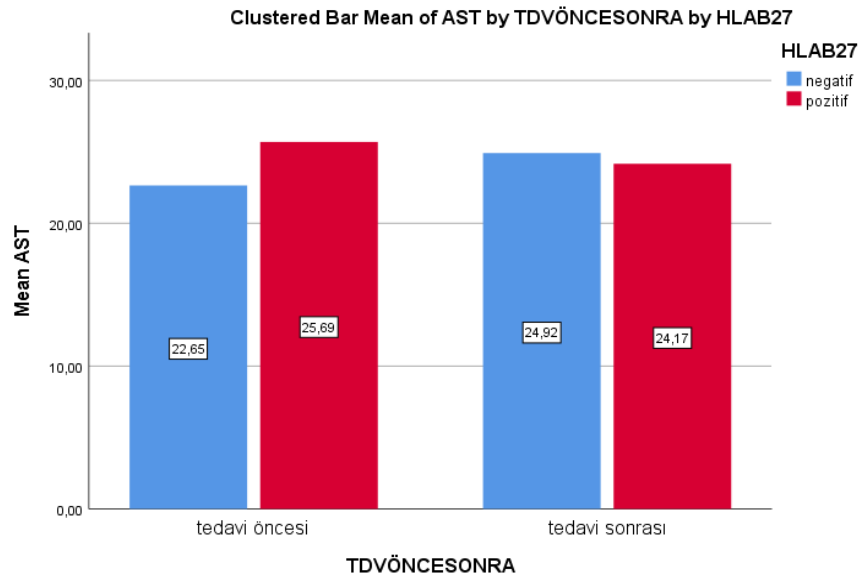


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında AST değerindeki fark anlamlı idi ($p=0,03$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında AST değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0,28$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası AST değerlerinde anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 23, Şekil 11).

Tablo 23. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değerleri değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi AST	22,4 ±7,5	26,4 ±11,8	0,45
Tedavi sonrası AST	24,9 ±8,8	24,1 ±6,3	

Şekil 11. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değişim şeması

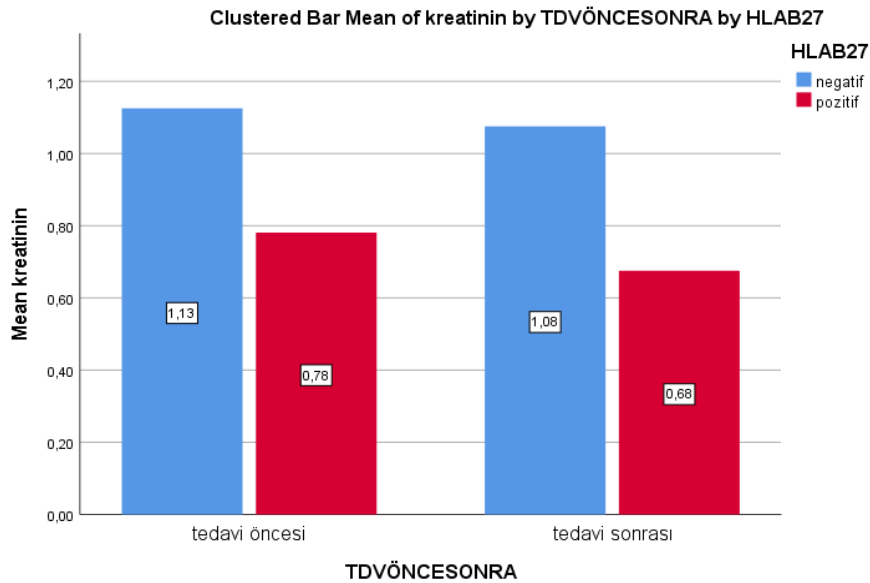


HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında kreatinin değerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0,93$). HLA-B27 pozitif hastalarda kreatinin değerine bakıldığında anlamlı fark yoktu ($p=0,07$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 24, Şekil 12).

Tablo 24. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değişimi

	HLA-B27 (-)	HLA-B27 (+)	
	Ort.±SS, n (%)	Ort.±SS, n (%)	P
Tedavi öncesi kreatinin	1,12±2,68	0,78 ±0,12	0,87
Tedavi sonrası kreatinin	1,07±2,02	0,67 ±0,13	

Şekil 12. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin değişim şeması



5.TARTIŞMA

Spondiloartropatiler, benzer klinik özellikleri gösteren hastalık grubudur. Omurga, periferik eklem ve entezit tutulumu ile karakterizedir. Ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA), enteropatik artrit ve farklılaşmamış SpA dahil olmak üzere alt grupları mevcuttur (102). SpA'nın belirgin klinik belirtileri inflamatuvar ağrı, eklemlerde ve omurgada sertlik ve şişliktir. SpA'lı hastalarda periferik artrit, entezit, daktilit, sakroiliit ve s. gibi bulgular da sıklıkla görülmektedir(103). Hastalarımızın 46'sı AS, 4'ü PsA tanısı almıştı. Çalışmamızda reaktif artrit tanılı hastamız yoktu.

Spondiloartropatilerin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat, hastalığın patogenizinde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra tümör nekroz faktör-alfa (TNF α) ve IL-23/IL-17 gibi farklı sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir (104).

Aksiyal SpA hastalarında karakteristik olarak kronik bel ağrısı mevcuttur. Periferik SpA'lı hastalar, daktilit (sosis parmakları), entezit (topuk ağrısı ve/veya şişlik) ve periferik artrit içeren periferik kas-iskelet sistemi bulguları görülebilir. Periferik SpA'lı hastalar bu periferik belirtilerin bir veya daha fazlasını aynı anda yaşayabilirler (105).

Aksiyal spondiloartrit hastaları genellikle 40 yaşından önce tanı almaktadır. Hastaların şikayetleri çoğunlukla 39 yaşından önce başlamaktadır. Calvo-Gutierrez ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 43.4 idi (106). Türkiyede yapılan bir çalışmada AS tanılı hastaların yaş ortalaması 37,1 olarak belirlenmiş (107). Psöriatik artrit 40 ila 50 yaş arasında görülmektedir. Madeline Deike ve ark. yaptığı bir çalışmada, yeni vakaların çoğu 50 ila 59 yaşları arasındadır (108). Reaktif artrit daha çok 20-40 yaşlarında görülmektedir (109). Bizim çalışmamızda, hastaların yaşlarının medyan ortalaması 46 idi. Hastaların yaşları 24 ile 75 aralığındaydı.

Spondiloartropatiler kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. En güncel çalışma, İsviçre'de AS/axSpA hastalarında erkek-kadın oranının 1980'de 2,57:1'den 2016 sonunda 1,03:1'e düştüğünü bildirmektedir. Daha sonra bu oranın yaklaşık 3:1 olduğu rapor edilmiştir. Kadın hastaların daha uzun tanı gecikmesi, daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha düşük tedavi etkinliği nedeniyle hastalık yükü daha yüksektir. Rusman T. ve ark. yayınlandığı bir makalede kadın hastalarda hastalık belirtileri hakkında kapsamlı bilgi eksikliğinin devam ettiğini belirtildi. AxSpA'de toplumsal cinsiyet farklılıklarına ilişkin daha ileri çalışmalar, kadın axSpA hastalarında daha az eksik teşhis ve yanlış teşhis, daha optimal tedavi stratejileri ve genel hastalık yükünün azalmasıyla sonuçlanabilir (110). Bizim

hastaların 38'i erkek ,12'si kadın (3,1:1) idi. Çalışmamızda erkek popülasyonunun kadından fazla olması literatürle uyumlu bulundu.

Zhang S. ve ark.'nın ve Yang M. ve ark.'nın çalışmalarında HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda cinsiyet dağılımına bakıldığında, HLA-B27 pozitif hastalarda hastaların çoğu erkekti (111). Buna karşılık, Martin R. ve ark.'nın yapılan çalışmalarında HLA-B27 pozitif ve negatif hastalarda cinsiyet dağılımında anlamlı fark görülmedi (112). Bizim çalışmamızda da HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Deodhar ve ark. çalışmasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik inflamatuvar tarzda sırt ağrısı olan 751 hasta incelediler. Bunlardan 348'i ASAS aksiyal SpA kriterlerini karşıladı. Bu hastalardan 238'i nr-axSpA ve 108'i ise ankilozan spondilit tanısı aldı (113).

Thom ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada 2009'dan 2010'a kadar olan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) verilerini kullanarak psöriazis olan kişilerde, psöriazis olmayanlara kıyasla daha yüksek sıklıkta aksiyal ağrı (%31'e karşı %19) ve inflamatuvar sırt ağrısı (%9,0'a karşı %4,9) saptandı (114).

Chan ve ark.'nın yayınladığı bir makalede hastalarda bilgisayarlı tomografi ile sakroiliit prevalansı incelendi. 233 Crohn hastalığı (CH) hastası, 83 ülseratif kolit (ÜK) hastası ve 108 kontrol hastasının BT taramalarında sırasıyla %15, %16,9 ve %5,6 oranında sakroiliit saptandı (115). Çalışmamızdaki hastalar MR görüntüleme ile değerlendirildiğinde 24 hastada sakroiliit ile uyumlu bulgu görüldü. Hastalarımızın 19'da tedavi öncesi esas şikayetleri bel ve sırt ağrısı idi. 31 hastada ise ekstremitelerde ağrı daha belirgindi.

Spondiloartropatilerde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve akut faz reaktanlarının yüksekliği sık görülmektedir. Hastalık aktivitesini en iyi gösteren CRP seviyesidir (116,117).

Türkiyede yapılan bir çalışmada AS hastalarının DMARD tedavisine yanıt incelenmiştir. Çalışmada Anti-tümör nekroz faktör alfa (TNFa) ajanlarını kullanmamış AS hastalarında sülfasalazin (SSZ) tek veya metotreksat (MTX) ile kombinasyon tedavisinin etkinliğini karşılaştırılmıştır. Monoterapi alan 61 hasta incelendiğinde tedavi öncesi ve 6 ay tedavi aldıktan sonra CRP değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p=0,1$), ancak ESH ve BASDAİ skorunda anlamlı düşüş izlendi ($p=0,001$). İkili tedavide ise tedavi öncesi ve sonrası CRP değerinde anlamlı düşüş görüldü ($p=0,04$). ESH anlamlı fark yoktu ($p=0,8$). BASDAİ skorunda düşme saptandı ($p=0,001$) (118). Çalışmamızda HLA-B27 negatif ve pozitif

hastalarda tedavi öncesi ve sonrası CRP ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Ankilozan spondilitin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, bir dizi faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar nötrofillerin ve lenfositlerin AS patogeneziinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir (119,120). 2020 yılında Mohammed H. ve ark.'ların yaptığı bir çalışmada AS tanılı hastalar BASDAI skorlarına göre 2 gruba ayrıldı. BASDAI skoru 4'ün altında olan hastalar inaktif veya hafif hastalık aktivitesine sahip, 4 ve üzeri skora sahip hastalar ise aktif hastalık sergileyen hastalar olarak kabul edildi. Hastalarda kan düzeyinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) bakılmış. Aktif ve inaktif AS hastaları arasında nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) açısından anlamlı istatistiksel fark görüldü. AS hastalığı aktivitesi ile trombosit/lenfosit oranı (PLR) arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunurken, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(121). Çalışmamızda HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lenfosit değerinde anlamlı farklılık görüldü ($p=0,02$). HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lenfosit değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi, sonrası nötrofil değerinde anlamlı değişiklik saptandı ($p=0,03$). HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında nötrofil değerinde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Alexander F. ve ark.'larının yayınladığı bir makalede spondiloartropatili hastalarda DMARD tedavi sonrası ALT değerinde anlamlı artış görüldü (122). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ALT değerlerinde anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p>0.05$). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında AST değerindeki artış anlamlı idi ($p=0,03$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında AST değerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0,28$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası AST değerlerinde anlamlı bir farklılık tesbit edilmedi ($p>0.05$).

HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası WBC değerleri incelendiğinde, anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p =0,01$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değerinde anlamlı değişiklik görülmedi ($p =0,35$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası WBC değerlerinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta da WBC değerlerinde düşüş görülmesine rağmen, HLA-

B27 pozitif ve HLA-B27 negatif hastalar arasında farklılık görülmemesi, her iki grupta da eşit oranda hasta dağılımı olmaması ile ilişkilendirdik.

Braun J. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmadan tedavi öncesi ve sonrası AS hastalarda Hb değerinde anlamlı artış görülmüş (123). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası HB değerinde anlamlı artış görüldü ($p<0,05$). Bu artış literatürle uyumlu olarak AS'de kronik hastalık anemisinin tedavi sonrası düzelmesini kanıtlamaktadır. HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Hb değerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Hb değerleri anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı artışın olmaması, HLA-B27 pozitif grupta hasta sayısının az olması ile ilişkilendirdik.

Yapılan bir çalışmada, etanersept uygulanan AS'li hastalarda tedavinin etkili olduğu kanıtlandı. 6 aylık elde edilen verilerde BASDAI'de ≥ 50 iyileşme sağlandı ($p = 0,004$) (124). Çalışmamızda tüm hastalarda (HLA-B27'e bakılmaksızın) tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif olan gruplar arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası BASDAİ skorlarında farklılık görülmedi ($p>0,05$). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda, anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$). HLA-B27 pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAI skorunda anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0,14$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrasında BASDAİ skorunda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). P değerinin anlamsız olması, hasta sayısının yetersizliği ve HLA-B27 pozitif ve negatif hastaların eşit oranda dağılımının olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

6.SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 38'si erkek (%76), 12'si kadın (%24), HLA-B27 negatif hastaların 10'u kadın (%27) 27'si erkek (%73), HLA-B27 pozitif hastaların 11'i erkek (%84,6) 2'si kadın (%15,4) cinsiyetteydi.

2. Tüm hastalarda (HLA-B27'e bakılmaksızın) tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BASDAİ skorunda, anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0.001$). HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrasında BASDAİ skorunda anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

3. HLA-B27 negatif ve pozitif hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında CRP, sedimentasyon, WBC, PLT, lenfosit, ALT, AST, kreatinin değerlerinde anlamlı fark yoktu. P değerinin anlamsız olması, hasta sayısının yetersizliği ve HLA-B27 pozitif ve negatif hastaların eşit oranda dağılımının olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü. HLA-B27 negatif grubunda 37 hasta varken, HLA-B27 pozitif grubunda 13 hasta mevcuttu.

4. HLA-B27 negatif hastalarda tedavi öncesi ve sonrası WBC, Hb, lenfosit, nötrofil, AST değerindeki fark anlamlı idi .

5. HLA-B27 negatif ve pozitif olan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, MRG'de sakroiliit bulgusunda anlamlı fark görülmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early Spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2012 May;38(2):387–403.
2. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):581–5.
3. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020 Oct 1;59:IV6–17.
4. Robinson Raj Sengupta Stefan Siebert PC. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. 2019 [cited 2023 Dec 19]; Available from: <https://doi.org/10.6084/>
5. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash O. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2023 Dec 19];64(suppl 2):ii14–7. Available from: https://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii14
6. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 483–94.
7. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. *Campylobacter* Reactive Arthritis: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Dec 19];37(1):48. Available from: </pmc/articles/PMC2909271/>
8. Molto A, Sieper J, Molto A. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. 2019 [cited 2023 Sep 2]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.010>
9. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballido C, Gratacós J. Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Sep 11];39(4):1490–501. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02064-x>
10. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2015 Jul 16 [cited 2022 Sep 11];17(7):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-015-0522-3>

11. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Sep 11];71(10):1599–613. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41042>
12. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb 1;48–49:128–33.
13. Gulino GR, Van Mechelen M, Lories R. Cellular and molecular diversity in spondyloarthritis. *Semin Immunol.* 2021 Dec 1;58:101521.
14. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020 Oct 20;10(10):1461.
15. Mahmoudi M, Garshasbi M, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Vojdani M, Saafi M, et al. Association between rs6759298 and Ankylosing Spondylitis in Iranian Population. [cited 2024 Jan 31];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064007/>
16. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Sep 4];10(5–6):129–39. Available from: <https://doi.org/10.1177/1759720X18773726>
<https://doi.org/10.1177/1759720X18773726>
17. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jun 28 [cited 2022 Sep 11];34(6):1009. Available from: [/pmc/articles/PMC4488904/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488904/)
18. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell Repertoire Profiling and the Mechanism by which HLA-B27 Causes Ankylosing Spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 5];24(12):398–410. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-022-01090-6>
19. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions. *Nature*

- Reviews Rheumatology 2017 13:6 [Internet]. 2017 Apr 27 [cited 2023 Sep 5];13(6):359–67. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.56>
20. Haak W, Ulrich-Bochsler S, Gruber P, Rühli FJ, Böni T, Frauendorf E, et al. Update on spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 [cited 2023 Sep 5];51:896–907. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21308>
 21. Braun J, Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis. 2023 [cited 2023 Sep 4];9:3102. Available from: <http://www.>
 22. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella—the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007 Jun 21;26(6):858–64.
 23. Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989 Aug 1;3(2):321–38.
 24. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. [cited 2023 Sep 5]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05679-7>
 25. Montoya J, Matta NB, Suchon P, Guzman MC, Lambert NC, Mattei JP, et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case–control retrospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Sep 5];75(5):879–82. Available from: <https://ard.bmj.com/content/75/5/879>
 26. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18;136(12):896–907.
 27. Walker J. ANKYLOSING SPONDYLITIS: Clinical Features. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1998 Nov 1;24(4):663–76.
 28. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):137–43.
 29. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov 1;61(Supplement 3):8iii–18.
 30. Lee W, Reveille JD, Davis JC, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007 May 1;66(5):633–8.

31. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jun 27;13(6):359–67.
32. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Haibel H, Sieper J, Zink A, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology*. 2019 Sep 1;58(9):1634–8.
33. ATICI A. Ankilozan spondilitte laboratuvar bulguları. *BOĞAZİÇİ TIP DERGİSİ*. 2017;
34. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:128–33.
35. Robinson PC, Benham H. Advances in classification, basic mechanisms and clinical science in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Intern Med J*. 2015 Feb 1;45(2):127–33.
36. Webers C, Grimm S, Van Tubergen A, Van Gaalen F, Van Der Heijde D, Joore M, et al. The value of correctly diagnosing axial spondyloarthritis for patients and society. 2023 [cited 2023 Sep 10]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152242>
37. Buchanan BK, Varacallo M. Sacroiliitis. *StatPearls* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 Jan 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448141/>
38. Stolwijk C, Ramiro S, Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van Tubergen A. Comparison of Tests for Lumbar Flexion and Hip Function in Patients With and Without Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr 25;67(4):538–45.
39. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec 1;22(6):554–60.
40. Stolwijk C, Essers I, Van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Sep 11];74(7):1373–8. Available from: <https://ard.bmj.com/content/74/7/1373>

41. 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 Jan 1;74(1):65–73.
42. Lee SC, Yang CH, Tsai YC, Yu KH. The effect of uveitis and undiagnosed spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2023 13:1 [Internet]. 2023 Sep 7 [cited 2023 Sep 11];13(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-41971-z>
43. van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Axial Spondyloarthritis in the Era of Precision Medicine. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2020 May;46(2):367–78.
44. Gritz DC, Schwaber EJ, Wong IG. Complications of Uveitis: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Jan 23;1–11.
45. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Vol. 71, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS; 2004. p. 291–5.
46. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S000293431500443X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS000293431500443X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
47. Lorenzin M, Ometto F, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Doria A, et al. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2022 Sep 11];12:1759720X20934277. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32636944>
48. İnci H, İnci F. Effect of ozone therapy on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios, and disease activity in ankylosing spondylitis: a self-controlled randomized study. *Med Gas Res*. 2023 Apr 1;13(2):53–8.
49. Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. Vol. 27, *Journal of Clinical Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E547–60.

50. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int*. 2018 Oct 21;38(10):1753–62.
51. Sepriano A, Ramiro S, Landewé R, Moltó A, Claudepierre P, Wendling D, et al. Inflammation of the Sacroiliac Joints and Spine and Structural Changes on Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondyloarthritis: Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Feb 1;74(2):243–50.
52. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG. MRI in axial spondyloarthritis: understanding an ‘ASAS-positive MRI’ and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Sep 16];51(9):1721–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00256-022-04018-4>
53. Baraliakos X, Braun J. Opinion: Perspectives on imaging in axial spondyloarthritis. Vol. 9, *Nature Reviews Rheumatology*. 2013. p. 498–502.
54. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2023 Sep 17];68(Suppl 2):ii1–44. Available from: https://ard.bmj.com/content/68/Suppl_2/ii1
55. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis HHS Public Access. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1285–99.
56. Walsh JA, Saffore CD, Collins EB, Ostor A. Clinical and Economic Benefit of Advanced Therapies for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Sep 17];10(5):1385. Available from: [/pmc/articles/PMC10468449/](https://pmc/articles/PMC10468449/)
57. Hay CA, Packham J, Ryan S, Mallen CD, Chatzixenitidis A, Prior JA. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2022 Jul 1;41(7):1939–50.

58. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Jun 3;14(6):525–33.
59. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1388–98.
60. Kiwalkar S, Howard R, Choi D, Deodhar A. A mixed methods study to uncover impediments to accurate diagnosis of nonradiographic axial spondyloarthritis in the USA. *Clin Rheumatol*. 2023 Oct 22;42(10):2811–22.
61. Unal Enginar A. A comparison of the clinical characteristics and quality of life of male and female patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Sep 18];123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37494835/>
62. Mease P, Deodhar A. Differentiating nonradiographic axial spondyloarthritis from its mimics: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Mar 12;23(1):240.
63. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Sep 19];68(7):1669–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39612>
64. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: Prevalence and impact on assessment and treatment. Vol. 29, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 304–10.
65. Seif G, Elliott J. Ankylosing spondylitis in a patient referred to physical therapy with low back pain. *Physiother Theory Pract*. 2012 Jan 3;28(1):63–70.
66. Kang Y, Hong SH, Kim JY, Yoo HJ, Choi JY, Yi M, et al. Unilateral sacroiliitis: Differential diagnosis between infectious sacroiliitis and spondyloarthritis based on MRI findings. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Sep 29];205(5):1048–55. Available from: www.ajronline.org

67. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EWL, Li EKM. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2010 Apr 24;49(8):1495–501.
68. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb;17(1):65-70
69. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Kellet CV, Lacaille D V., Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Oct 2];51(3):552–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22120603/>
70. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. Vol. 59, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2020. p. 2695–710.
71. Ladehesa-Pineda ML, Ortega-Castro R, Puche-Larrubia MÁ, Granados REM, Dougados M, Collantes-Estévez E, et al. Smoking and alcohol consumption are associated with peripheral musculoskeletal involvement in patients with spondyloarthritis (including psoriatic arthritis). Results from the ASAS-PerSpA study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 2];58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36516482/>
72. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, Colman G. The Role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2023 Oct 2];128(1):39–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/553751>
73. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993 Jul;36(7):893-900
74. Sucur A, Jajic Z, Artukovic M, Matijasevic MI, Anic B, Flegar D, et al. Chemokine signals are crucial for enhanced homing and differentiation of circulating osteoclast progenitor cells. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jun 15;19(1).
75. Caso F, Lubrano E, Del Puente A, Caso P, Peluso R, Foglia F, et al. Progress in understanding and utilizing TNF- α inhibition for the treatment of psoriatic

- arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2023 Oct 2];12(3):315–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/1744666X.2016.1117941>
76. Goodman WA, Levine AD, Massari J V., Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 Signaling in Psoriasis Prevents Immune Suppression by Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*. 2009 Sep 1;183(5):3170–6.
 77. Balakrishnan C, Madnani N. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 7:S18-24
 78. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii3-8
 79. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73
 80. Chandran V. CASPAR criteria in early psoriatic arthritis. Vol. 8, *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. p. 503–4.
 81. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Development of New Criteria From a Large International Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 2];54(8):2665–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21972>
 82. Umezawa Y. Psoriatic arthritis. Vol. 48, *Journal of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 741–9.
 83. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*. 2017 Oct 11;44(10):1112–21.
 84. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun 1;35(2):101670.
 85. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):312-22

86. Gladman DD, Ziouzzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: Prevalence and response to therapy in the biologic ERA. *Journal of Rheumatology*. 2013 Aug;40(8):1357–9.
87. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015 Nov 1;41(4):569–79.
88. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2020 Mar 1;59(Supplement_1):i37–46.
89. Stavropoulos PG, Soura E, Kanelleas A, Katsambas A, Antoniou C. Reactive arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3):415-24
90. Allison DJ. CHRISTOPHER COLUMBUS: FIRST CASE OF REITER'S DISEASE IN THE OLD WORLD? *The Lancet*. 1980 Dec 13;316(8207):1309.
91. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis Associated with *Yersinia Enterocolitica* Infection. *Acta Rheumatol Scand* [Internet]. 1969 Dec 1 [cited 2023 Oct 8];15(42008–4):232–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/rhe1.1969.15.issue-1-4.32>
92. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2023 Oct 8];67(12):1689–96. Available from: <https://ard.bmj.com/content/67/12/1689>
93. Denison HJ, Curtis EM, Clynes MA, Bromhead C, Dennison EM, Grainger R. The incidence of sexually acquired reactive arthritis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 1;35(11):2639–48.
94. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*. 2012 Sep 1;103(1):203–21.
95. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005 Jul-Aug;34(4):251-9
96. Wendling D, Prati C, Chouk M, Verhoeven F. Reactive Arthritis: Treatment Challenges and Future Perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jul 26;22(7):29.
97. Shahid Z, Lucke M. Enteropathic Arthritis. 2024.

98. Wilson G, Folzenlogen DD. Spondyloarthropathies: new directions in etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Mo Med*. 2012;109(1):69–74.
99. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387-91
100. Conigliaro P, Chimenti MS, Ascolani M, Triggianese P, Novelli L, Onali S, et al. Impact of a multidisciplinary approach in enteropathic spondyloarthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2016 Feb 1;15(2):184–90.
101. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug 1;13(8):822–30.
102. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020 Oct 20;10(10):1461.
103. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep 26;15(9):351.
104. Shaw AT, Gravallese EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. Vol. 49, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Academic Press; 2016. p. 2–10.
105. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 15];44:1483–91. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/44/12/1483/2891505>
106. Calvo-Gutierrez J, Garrido-Castro JL, Gil-Cabezas J, Gonzalez-Navas C, Ugalde PF, Carmona L, et al. Is Spinal Mobility in Patients With Spondylitis Determined By Age, Structural Damage, and Inflammation? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan 27;67(1):74–9.
107. Caglar NS, Burnaz O, Akin T, Ozgonenel L, Cetin E, Aytekin E, et al. Demographic and Clinical Properties and Medical Treatments of Patients Followed as Ankylosing Spondylitis. *Istanbul Medical Journal*. 2011;12(1):19–24.

108. Deike M, Brinks R, Meller S, Schneider M, Sewerin P. Risk of psoriatic arthritis depending on age: analysis of data from 65 million people on statutory insurance in Germany. *RMD Open*. 2021 Dec;7(3):e001975
109. Hayes KM, Hayes RJP, Turk MA, Pope JE. Evolving patterns of reactive arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug 27;38(8):2083–8.
110. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35
111. Zhang S, Wang Y, Peng L, Su J, Zeng X, Li M, et al. Comparison of Clinical Features in HLA-B27 Positive and Negative Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From a Cohort of 4,131 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 23;7.
112. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The Early Disease Stage in Axial Spondylarthritis Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2009 [cited 2023 Dec 15];60(3):717–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24483>
113. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis and Rheumatology*. 2016 Jul 1;68(7):1669–76.
114. Thom N, Ritchlin CT, Zhang X, Reveille J, Weisman MH. Prevalence of chronic axial pain, inflammatory back pain, and spondyloarthritis in diagnosed psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jun 1;67(6):829–35.
115. Chan J, Sari I, Salonen D, Silverberg MS, Haroon N, Inman RD. Prevalence of Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease Using a Standardized Computed Tomography Scoring System. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 May 1;70(5):807–10.
116. Catan L, Boariu M, Amaricai E, Popa D, Puenea G, Drăgoi M, et al. Predicting functional disability in patients with spondyloarthritis using a CRP-based algorithm: A 3-year prospective study. *Exp Ther Med*. 2020 Nov 26;21(1).

117. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res*. 2018 Sep 21;7:1512.
118. Can M, Aydın SZ, Niğdelioğlu A, Atagündüz P, Direskeneli H. Conventional DMARD therapy (methotrexate-sulphasalazine) may decrease the requirement of biologics in routine practice of ankylosing spondylitis patients: A real-life experience. *Int J Rheum Dis*. 2012 Dec;15(6):526–30.
119. Bleil J, Maier R, Hempfing A, Schlichting U, Appel H, Sieper J, et al. Histomorphologic and histomorphometric characteristics of zygapophyseal joint remodeling in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(7):1745–54.
120. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90.
121. Al-Osami MH, Awadh NI, Khalid KB, Awadh AI. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study. *Advances in Rheumatology*. 2020 Dec 29;60(1):13.
122. Fahmy A, MacDonald G, Evans A. Abnormal liver function tests in inflammatory arthritis: Think beyond the DMARDs. *Oxf Med Case Reports*. 2018 Sep 1;2018(9):275–7.
123. Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug 15;61(8):1032-6
124. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 1;48(6):1667–75.