

T.C.

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



NON RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLOARTRİT İLE ANKİLOZAN  
SPONDİLİT HASTALARININ KLİNİK , RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN  
VE HASTALIK AKTİVİTELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EYÜP ÇOBAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SERVET AKAR

İZMİR-2016

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatı ve deontoloji konularında rehberlik eden, tez hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Servet Akar'a, her türlü yardım ve desteği ile bu tezin hazırlanması ve yürütülmesinde emeği geçen Yard. Doç. Dr. Dilek Solmaz'a,

İç hastalıkları ihtisasım sırasında tecrübeleri ve bilgi birikimleriyle mesleki eğitimime katkı sağlayan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Dilek Soysal, Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar ve Doç. Dr. Barıő Önder Pamuk'a

Asistanlık hayatım boyunca çalıőmaktan büyük keyif aldığım, başta çok değerli asistan arkadaşlarım olmak üzere bütün dahiliye ailesine,

Hayatımın bütün süreçlerinde her daim yanımda olup destek ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme,

Teőekkürü borç bilirim..

# İÇİNDEKİLER

Teşekkür

İçindekiler

Kısaltmalar

Şekil Listesi

Tablo Listesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTRİTLER

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.2.1. Tarihçe ve Sınıflama

2.2.2. Epidemiyoloji

2.2.3. Klinik

2.2.3.1. Kas İskelet Sistemi Bulguları

2.2.3.1. Extra-artiküler Bulgular

3. GEREÇ VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

7. ÖZET

8. ABSTRACT

9. KAYNAKLAR

## **KISALTMALAR**

- AS:** Ankilozan spondilit
- ASAS:** Assessment of Spondyloarthritis international Society
- ASDAS-CRP:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
- ASQoL:** Ankilozan Spondilit yaşam kalitesi Skalası
- AxSpa:** aksiyel spondiloartrit
- BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks
- EA:** Enteropatik artrit
- ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- ESSG:** European Spondyloarthritis Study Group
- GESPIC:** German Spondyloarthritis Inception Cohort
- HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- HLA:** Human Leukocyte Antigen–İnsan Lökosit Antijeni
- İBA:** İnflamatuar bel ağrısı
- İBH:** İnflamatuar bağırsak hastalığı
- CRP:** C-reaktif protein
- mNY :** Modifiye New York
- MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme
- mSASSS:**Modifiye Stoke AS Spine Score
- Nr-axSpA:** Non radyografik aksiyel spondiloartrit
- NSAID:** Non-steroid anti inflammatuar ilaç
- PsA:** Psöriyatik artrit
- ReA:** Reaktif artrit
- SpA :** Spondiloartrit
- SPSS:** Statical Package of Social Science
- uSpA:** Undifferansiye spondiloartrit

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Aksiyal Spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

Tablo 2: İnflamatuar bel ağrısı kriterler setleri

Tablo 3: Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının temel demografik özellikleri

Tablo 4: Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri

Tablo 5: AS ve nr-axSpA hastalarının hastaların SpA ilişkili bulgularının ve HLA-B27 sıklıklarının karşılaştırılması

Tablo 6: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7: AS ve nr-axSpA hastalarının tedavilerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların temel demografik özellikleri

Tablo 9: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri

Tablo 10: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların SpA ilişkili bulgularının ve HLA-B27 sıklıklarının karşılaştırılması

Tablo 11: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların tedavilerinin karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartritler (SpA) ve bu grubun prototipik hastalığı olarak kabul edilen Ankilozan spondilit (AS) için günümüze kadar çeşitli sınıflama kriteri kullanılmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerleme sonrasında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile özellikle sakroiliyak eklemlerdeki inflamasyon ve spondilit erken dönemde gösterilebilir hale gelmiştir [1]. Bu bulguları takiben modifiye New York (mNY) kriterleri [2] ve Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterlerinin [3] erken dönemdeki aksiyel spondiloartrit hastalığını göstermede yeteri kadar sensitif olmadığı düşünülmeye başlanmış, tümör nekrozis faktör alfa'yı inhibe eden (anti-tnf) ilaçların hastalık üzerindeki olumlu etkilerinin gösterilmesinden sonra yeni sınıflama kriterleri geliştirmeye yönelik çalışmalar hızlanmıştır [4]. Son olarak 2009 yılında Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) tarafından oluşturulan sınıflama kriterlerine göre SpA; aksiyel ve periferik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır [5], [6]. Yine 2009 ASAS sınıflama kriterlerine göre aksiyel SpA hastaları; sakroiliyak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin varlığı veya yokluğuna göre radyografik veya non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) olarak ikiye ayrılmıştır. Aksiyel SpA grubu içindeki bu yeni sınıflama sonrasında yeni tanımlanmış olan nr-axSpA hastalarının gerek klinik, demografik özellikleri ve hastalık aktiviteleri, gerekse de hastalığın doğal seyrinin net bir şekilde anlaşılabilmesi için yapılan çalışmalara devam edilmiştir. Şu ana kadar yapılan bazı çalışmalar olsa da, hastalığın doğal gidişatı ve hastalığın naturü hakkında henüz kesin bir yargıya götürecek veriler elde olunamamıştır. Biz de bu çalışmamızda 2009 yılında ASAS tarafından tanımlanan aksiyel SpA grubu içinde sınıflanan AS ve nr-axSpA hastalarının ortak yönlerini ve farklılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Spondiloartritler**

Spondiloartritler (SpA); benzer klinik, genetik, patofizyolojik ve radyolojik özelliklere sahip bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır. Bu grup ; ankilozan spondilit, psöriyatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artritler (Enteropatik Artritler;EA), ayrımlaştırılmayan spondiloartritleri (Undiferansiye SpA;uSpA) de içeren bir grubu kapsamaktadır [3][7][2]. Ortak klinik özelliklere bakıldığında sakroiliyak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriazis göze çarpmaktadır [3]. Bu grupta incelenen hastalıklar baskın klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyel (sakroiliyak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entezit ve daktilit) olmak üzere iki ayrı grup altında da incelenebilirler [6].

### **2.2 Ankilozan Spondilit**

Ankilozan spondilit; aksiyel tutulumla giden spondiloartritlerin (Aksiyel SpA; axSpA) en sık görülen şeklidir ve prototipik hastalığı olarak kabul edilebilir. Etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [8]. Hastalık başlangıç yaşı genellikle 20'li yaşlardır. AS'nin en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterde olan bel ağrısıdır. Hastalığın temel patolojik özelliği ise ağırlıklı olarak sakroiliyak eklemlerde olmak üzere aksiyel omurgayı etkileyen inflamasyon ve yeni kıkırdak kemik oluşumudur [9]. Tanı konulmasında hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından itibaren yaklaşık olarak bir dekatlık bir gecikme sözkonusudur [10]. Bu tanısız gecikmenin altında hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi gerekliliği sayılabilir [11][10]. Bu gecikmeden dolayı hastalığın daha erken tanınması, tedaviye daha erken ve etkin başlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir.



### 2.2.1. Tarihçe ve Sınıflama

Bernard Connor, 1693 yılında yayınlanmış bir yazısında ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmiş aynı yazısında, iliyak kemikler ile sakrumun ayrıca kostavertebral eklemlerin birleşmiş olduğunu tarif etmiştir [12]. Benjamin Brodie 1850 yılında gözünde inflamasyonu olan ve AS'nin klinik özelliklerini taşıyan 27 yaşında bir hasta tarif etmiştir. Bu vaka aynı zamanda AS ile üveit birlikteliğinin tanımlandığı literatürdeki ilk örnektir [13]. 1877 yılında Charles Fagge tarafından ilk kez hastalığın klinik ve patolojik özellikleri birleştirilerek sunulmuştur [13]. İlerleyen yıllarda Bechterew, Strümpell ve Marie tarafından AS vakaları sunulmuştur. 1930'da Krebs, Scott, Forestier eş zamanlı olarak sakroiliiti radyografik olarak tanımlamışlardır. Kısa bir süre sonra Robert ve Forestier sindesmofitleri gözlemlemişlerdir. İkinci dünya savaşından sonra periferik eklemlerde benzer sinovial patoloji ve eritrosit sedimentasyon hızındaki (ESR) yükseklik gibi benzer özelliklerinden dolayı AS'nin romatoid artrit bir varyantı olabileceği düşünülmüş olsa da romatoid faktörün bulunması ve yaygın olarak kullanılması sonucunda romatoid artrit ile AS'nin farklı birer hastalık olduğu doğrulanmıştır.

AS sınıflaması için ilk tanımlanan kriterler 1961 yılında Roma konferansı sırasında sunulmuştur [14]. Bu kriterler dahilinde sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur [15]. Bu durum 1966 yılında geliştirilen New York kriterlerinin dayanağını oluşturmuştur [16]. Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiği ve bunun AS'in ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroiliit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar bileşkede veya lumbar omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle

1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının (İBA) özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir [2]. Yapılan bu son değişiklik ile modifiye New York Kriterleri (mNY Kriterleri) oluşturulmuştur. (Tablo 1)

Tablo 1: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri

Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri, Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

AS yanında ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları [7] bir kriter seti ileri sürmüşler ve giriş (zorunlu kriteri olmadığı için) hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun sınıflamasına olanak sağlamışlardır. Hemen ertesinde bildirilen Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterleri [3] geliştirilmiştir ve en çok referans gösterilen kriter setlerinden biri olmuştur. ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısız radyolojik değişikliklerin çoğu hastada

yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir [17]. Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Öyle ki 1080 AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısız gecikmenin varlığı gösterilmiştir [10], [18]. Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroiliit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır [18]. Hastalık süresinin radyografik sakroiliit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve  $\geq 20$  yıl olanlarda %86 radyografik sakroiliit kanıtı olduğu bulunmuştur [19]. Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdeki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır [20]. Son dönemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyal iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRI'nin kemik iliği ödemeine neden olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir [1].

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRI ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya  $\leq 10$  yıl semptom süresi olan 236 AS ve  $\leq 5$  yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyal SpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyal SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür [21]. Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken

Bath Ankiozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroiliit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenledir ki başlıca aksiyal yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik evre - [Undiferansiye] aksiyal SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir [21], [22]. Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAID'la sınırlı kaldığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS'de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısız gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi [22],[23]. Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRI ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir [23]. Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA'lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır [24].

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının (inflamatuvar bel ağrısı-IBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında alternatif Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (tablo 2) ve en yaygın kullanılan IBA kriterlerine [25] alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden [26], sonra aynı grup tarafından

yeni, “uzmanlara göre IBA kriterleri” geliştirilmiştir [27].

Tablo 2: İnflamatuar bel ağrısı kriterler setleri

Calin Kriterleri*	Berlin kriterleri**	ASAS Kriterleri***
40 yaş altı başlangıç	>30 dakika sabah katılığı	40 yaş altı başlangıç
Bel ağrısının >3ay sürmesi	İstirahatle değil egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah katılığının varlığı	Alterne gluteal ağrı	İstirahatle düzelmeme
Egzersizle düzelme		Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)

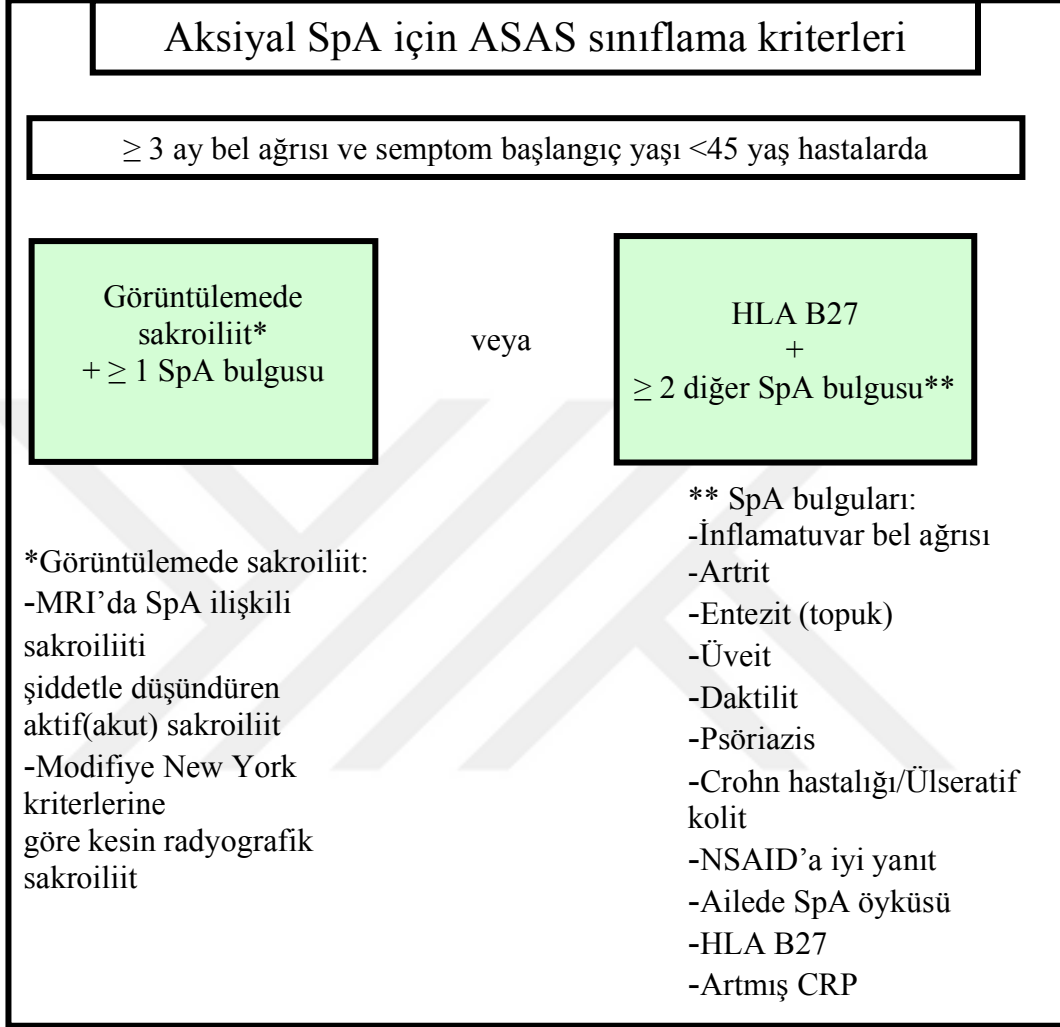
ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society, \* 5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir. \*\* Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'si olmalıdır. \*\*\*5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir.

Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS) benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş, yani erken aksiyal SpA'leri de içerecek bir sınıflama kriter setleri geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri, 20 uzmana “kağıt hastalar” şeklinde sunulmuş ve hastaları “SpA veya değil” şeklinde tanımlamaları istenmiştir [5]. Ayrıca bu hastaların %96'sının radyografik sakroiliiti olmadığı için olası aksiyal SpA olarak lokal romatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu egzersiz sonucu, öncelikle 33 hastanın SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu egzersiz de sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRI bulguları [27/71 hastada (%38) MRI pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21.1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra kriter geliştirme aşamasında

yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRI'nın, aksiyal SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken (OR 45) olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyal SpA sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır [6]. Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama semptom süresi 6.1 yıl olduğu gösterilmiştir. Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60.2) aksiyal SpA, 258 hastanın (%39.8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, SpA grubunda %29.7 ve diğer grupta %10.7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRI; 130 tanesi SpA olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 hastada (%76) yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, İBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85.7-89.3 ve özgüllüğü %69.4-76.7 olarak bulunmuş. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97.3) klinik kolun birleştirilmesinin özgünlük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgünlüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRI'nın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85.1, özgüllüğü %65.1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82.9 ve %77.5 olarak bulunmuştur.

Sonuçta; görüntüleme kolunun yanı sıra ön koşul olarak HLA B27'nin pozitifliğine dayalı klinik kol geliştirilerek kriter setine son şekli verilmeye çalışılmıştır (şekil 1). Ancak son kriter seçimine ASAS üyelerince yapılan oylamada karar verilmiştir.

Şekil 1: Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri



Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82.9 ve özgünlüğü %84.4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu 5.3 ve negatif likelihood ratiosu 0.20 olduğu gösterilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60.2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için posttest olasılığı %89’a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23.5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde

durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRI'ya ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

ASAS axSpA kriterlerinin getirdiği en önemli noktalardan bir tanesi de non radyografik aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) kavramının geliştirmesi olmuştur. SpA semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroiliit gelişmediği için mNY kriterlerini karşılamayan hastalar bu tanımlama altında toplanmışlardır [6]. Her ne kadar bu tanımlama yeni olsa da, radyografik sakroiliit gelişmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği için ve özellikle MRI ile inflamatuvar lezyonların radyografik sakroiliit gelişmeden önce gösterilebilmesinden sonra bu grup hastalar pre radyografik evre, uSpA gibi çeşitli isimler altında tanımlanmışlardır [28]. Bilindiği üzere ASAS aksiyel SpA kriterlerine göre aksiyel SpA olarak sınıflanan hastalar; AS ve nr-axSpA hastalarını içermektedir. Özellikle nr-axSpA kavramının tanımlanmasından sonra nr-axSpA hastalarının doğal gidişatının nasıl olduğunu ve bu iki grup arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmaların sayısında artış olmuştur. AS ve nr-axSpA arasındaki ilişki için üç ayrı görüş vardır [29]. İlkinde; Nr-axSpA'nın AS nin daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. Bu teoriye kanıt olarak da akut faz reaktanlarının nr-axSpA hastalarında daha düşük bulunması gösterilmiştir. İkincisinde; nr-axSpA'nın AS'nin öncü formu olduğu öne sürülmüş, bu teoriye kanıt olarak da nr-axSpA hastalarının zamanla AS'ye dönüşebilmeleri ve daha kısa hastalık süresine sahip olmaları gösterilmiştir. Üçüncüsünde ise; nr-axSpA ve AS'nin farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüş. Buna dayanak olarak da her iki grupta cinsiyet dominansının farklı bulunması gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda bazı nr-axSpA hastalarının zamanla AS ye ilerlediği görülmüştür. 54 hasta ile yapılan bir çalışmada; SpA kliniği olmasına karşın radyografik sakroiliiti olmaması sebebiyle AS tanısı alamayan hastaların 10 yıllık takibi sonunda %59'unda radyografik olarak sakroiliit geliştiğini gösterilmiştir [18]. Undifferansiyel SpA tanısı ile izlenen hastalar ile yapılan bir başka çalışmada ise iki yıl sonunda hastaların %10'unun AS'ye progrese olduğu, on yıllık takipte ise bu oranın %23'e çıktığı belirtilmiştir [30], [31]. Yine Almanya'da yapılan bir



çalışmada iki yıl sonunda nr-axSpA tanısı ile izlenen 95 hastanın %11.6'sı iki yıl sonunda AS ye progrese olmuştur. Yine GESPIC kohortunda yapılan çalışmada yüksek CRP düzeyi AS'ye ilerlemede en güçlü belirleyici olarak saptanmıştır. [32].

## 2.2.2 Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genel olarak genç erişkin yaş grubunda başlayan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS prevalans özellikle genetik diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, AS prevalansındaki farklılığın en önemli sebebidir [33]. Bu sebeple toplumlardaki AS prevalansı HLA-B27 prevalansı ile paralellik gösterir ve çeşitli etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur. AS bütün dünyada görülmekle birlikte dünyadaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir. Avrupa HLA-B27 pozitiflik oranı %8-10 arasında değişmekte olup tahmini AS prevalansı ile %0,1 – 1 arasında değişmektedir. Kanada Haida kızılderiileri arasında HLA-B27 prevalansı %50 olup SpA prevalansı ise %5-6 dır [34] [15]. Ülkemizde AS prevalansını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki askere alım için sağlık değerlendirmesi yapılan 1436 tane 20 – 22 yaş arasındaki erkeğin değerlendirildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada AS sıklığı %0.14 olarak verilmiştir [35]. Daha kapsamlı olan bir başka araştırma İzmir ili Balçova ve Narlıdere ilçelerinde 20 yaş ve üzeri kişilerde AS sıklığını araştırılmış, erkeklerde bu oran %0.54, kadınlarda %0.44 ve ortalama olarak toplamda %0.49 olarak rapor edilmiştir [36]. Türkiyede 2015 yılında üniversite çalışanları arasında yapılan bir çalışmada ASAS kriterlerine göre inflamatuvar bel ağrısı prevalansı %6 bulunmuş olup yine aynı çalışmada ASAS kriterlerine göre aksam SpA prevalansı %1.3 (nr-axSpA: %0.8 ve AS: %0.5) bulunmuştur.

### 2.2.3. Klinik Bulgular

Ankilozan spondilitin klinik bulguları heterojendir; kas-iskelet tutulumu ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Hastalık semptomları genelde 20'li yaşların başında sinsiçe başlar. Gelişmiş ülkelerde ortalama hastalık başlama yaşı 24'tür, erkekler kadınlara göre 2 kat daha fazla etkilenir [37].

#### 2.2.3.1. Kas iskelet sistemi tutulumu

Ankilozan spondilitli hastaların bir çoğunda bel ağrısı şikâyeti vardır ve aynı zamanda hastaların %75'inde ilk şikâyet bel ağrısıdır. Ankilozan spondilite bağlı bel ağrısı, 'inflamatuvar bel ağrısı' (İBA) olarak tanımlanır ve 'mekanik bel ağrısından' farklı özellikleri vardır. İnflamatuvar bel ağrısı sakroiliyak eklemler ve omurgadaki inflamasyonu yansıtır.

Karakteristik özellikleri, belde ve sakroiliyak eklemler üzerinde künt, kronik (en az 3 aydır devam eden), gecenin özellikle ikinci yarısı ve sabahleyin kötüleşen, 30 dakika üzerinde sabah tutukluğunun eşlik ettiği, egzersiz veya aktiviteyle azalan ve istirahatle artan, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla azalan ağrı olmasıdır.

Nadir de olsa bazı hastaların ilk şikâyetleri akut anterior üveit, entezit gibi omurga dışı tutulumlar olabilir. Özellikle çocukluk çağında başlayan hastalıkta periferik eklem ve entezis tutulumları ön planda olabilir [8].

Kalça ağrısı olan bütün hastalar kalça tutulumu yönünden araştırılmalıdır; hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalça tutulumu olur ve kötü prognozla ilişkilidir. En tipik semptomu kasık ağrısıdır ama uyluğa ve dize yayılan ağrı şikâyetleri de olabilir. Hastalığın genç yaşta başlaması, aksiyel ve entezeal tutulumla seyretmesi artmış kalça eklem replasmanı ile ilişkilidir [38]. Omuz tutulumunda humerus

başında erozif değişiklikler, eklem aralığında daralma, eklemde ankiloz ve kronik rotator kas yırtıkları görülebilir [39]. Periferal eklem tutulumu genellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit şeklindedir. Kronik, destrüktif artrit daha çok akut erozif olmayan karakterdedir [39]. Kostosternal ve manubristernal eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs duvarı ağrısı olabilir, zamanla kostovertebral ve kostosternal eklemler ankiloz olarak göğüs ekspansiyonunu azaltır ve mekanik karakterde restiktif akciğer hastalığına yol açar.

Daktilit (sosis parmak), SpA için spesifik olmasa da çok karakteristiktir. Ankilozan spondilitte nadir görülmesine rağmen ReA, PsA'de daha sıklıkla görülür. Sinovitten farklı olarak inflamasyon eklemlerle sınırlı değil, bütün parmağı ilgilendirir; sinovit, tenosinovit entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur. Entezislerin ağırlı inflamasyonu SpA'ların ayırıcı patolojik özelliğidir. En sık rastlanan entezit bölgeleri, alt ekstremitelerde patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerdir [40]. İliyak krest ve ön göğüs duvarı da diğer etkilenen bölgeler arasında yer alır. Ağrı hasta sabah yataktan kalkıp yürümeye başladıktan sonra olur ve birkaç saat devam eder. Entezitler en iyi ultrasonografi ve MRI ile görüntülenir [41].

#### 2.2.3.2 Eklem dışı bulgular

Akut anterior üveit, en sık görülen eklem dışı bulgudur ve hastaların %20-30'unda meydana gelebilir. İnsidans HLA-B27 pozitif hastalarda daha sıktır. Yapışıklıklara yol açabildiğinden hastalara erken tanı konması ve uygun tedavi edilmesi önemlidir. Hastalar genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış göz yaşından şikayet ederler. Tedaviyle ataklar genellikle kısa sürede kontrol edilir ama hastaların yaklaşık 1/3'ü birden fazla atak geçirirler. En önemli komplikasyonu sineşidir. Psöriyatik artrit veya enteropatik artritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, arka bölgeyi tutma ve bilateral olma eğilimindedir [42].

AS' li hastaların %50-60' ında genellikle asemptomatik olan ileal veya kolonik ülserasyonlar histolojik incelemede saptanabilir [43]. Histolojik olarak inflamasyon saptanan bu olgulardan çok az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu

veren inflamatuvar barsak hastalığı oluşturur. AS'li hastaların ancak %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı görülür, inflamatuvar barsak hastalığı olanların ise %4-10 unda eşlik eden AS bulguları vardır [44], [45].

Psöriazis; AS'li hastalarda %10'a kadar olan bir sıklıkla görülebilir [44]. Eğer AS'ye eşlik ediyorsa; Periferik eklem tutulumu daha sık izlenir ve psöriazisin eşlik etmediği vakalara kıyasla hastalık daha şiddetli seyreder [46].

AS'de aort yetmezliği ve kalp iletim defekti riski artmıştır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık açısından muhtemelen artmış bir risk söz konusudur [47].

Kas iskelet sisteminin tutulumuna bağlı olarak solunum fonksiyon testinde restriktif değişiklikler saptanabilir. Bu hatalarda vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır [48]. Çok az sayıdaki hastada direk grafide apikal pulmoner fibrosis saptanabilir. Genelde asemptomatiktir ve uzun hastalık süresiyle ilişkilidir [49]. Bilgisayarlı tomografide direk grafiye nazaran çok daha fazla pulmoner anomali saptanabilir; mozaik patern, subplevral nodüller, parankimal bantlar bunlara örnek olarak verilebilir [49].

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine 04.02.2013 – 22. 08. 2016 tarihleri arasında başvuran ve ASAS sınıflama kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul onamı alındı (Tarih: 11.08.2016, karar no: 240) AS tanımlamasında mNY kriterleri kullanıldı. Çalışmaya toplam 231 AS, 104 nr-axSpA hastası alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- AS hastaları için mNY kriterlerinin karşılanması, nr-axSpA hastaları için ASAS Aksiyel Spa sınıflama kriterlerinin sağlanması
- 2- 18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Giriş kriterlerini karşılamayan hastalar ve gebe – emziren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta kayıtlarından hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ile ilgili yakınmalarının başlangıç tarihi, tanı tarihi, sigara içme durumu, ko-morbiditeler, kullandıkları ilaçlar, aile öyküleri, extra-artiküler tutulumla ilişkili olabilecek bulgular, eğitim durumları, laboratuvar bulguları sorgulandı.

Yine hasta kayıtlarından hastaların takipleri esnasında yapılan spinal mobilite ölçümleri alındı. Yine hastaların takipleri esnasında hesaplanan Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASDAI) [50], Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (Bath ankylosing spondylitis functional index; BASFI) [51], ankilozan spondilit yaşam kalite ölçeği (Ankylosing spondylitis quality of life; ASQOL) [52], Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire; HAQ) skorları kaydedildi. Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis

disease activity score; ASDAS)-CRP[53] hasta kayıtlardan hesaplandı. Hastaların metrolojik olarak değerlendirilmesi için Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) hesaplanarak kullanıldı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu kaydedildi.

Yine tıbbi kayıtlarında varsa direk grafileri modifiye Stoke AS Spine Score (mSASSS) [54] sistemine göre skorlandı. Yine grafiler sakroiliak eklem ankilozu veya spinal sindesmotit olup olmadığına göre skorlandı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 16.0 (IBM Statistical Packace for the Social Sciences software version 22) hazır paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki kare testi , sürekli değikenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 335 hasta alındı. Hastaların temel demografik verileri tablo 3'te verilmiştir. AS hastalarının yaşları, hastalık süreleri, tanı gecikme süreleri daha fazlaydı. AS grubunda erkek hastalar çoğunlukta iken nr-axSpA grubunda kadın hastalar anlamlı olarak fazla oranda bulundu. Nr-axSpA hastalarının eğitim sürelerinin daha fazla olduğu görüldü. AS grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla sigara bulundu.

Tablo 3: Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının temel demografik özellikleri

	AS n:231	nr-axSpA n: 104	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl), ortalama±SD</b>	42.8 ± 12.6	37.4 ±10.6	<0.001
<b>Erkek, n (%)</b>	156 (67.5)	43 (41.3)	<0.001
<b>Tanı yaşı (yıl) , ortalama ± SD</b>	35 ± 12.9	34,5 ± 10.8	>0.05
<b>Tanıdaki gecikme, ( yıl ) ortalama ± SD</b>	7.6 ± 8.2	5.8 ± 7.9	0.003
<b>Hastalık süresi (yıl) ± SD</b>	15.4 ± 10.7	8.8 ± 8.5	<0.001
<b>Eğitim süresi (yıl) ± SD</b>	9.3 ± 4.5	11.1 ± 4	0.001
<b>Sigara kullanımı:</b>			0.008
<b>İçmemiş n, (%)</b>	62 (27.1)	46 (44.2)	
<b>Halen içiyor n, (%)</b>	107 (46.7)	38 (36.5)	
<b>Ex smoker n, (%)</b>	60 (26.2)	20 (19.2)	

AS: Ankilozan spondilit, nr-axSpA: Non-radyografik aksiyel spondiloartrit, SD: Standart sapma

Çalışma gruplarımızın hastalık ilişkili özellikleri tablo 4’te özetlenmiştir. AS’li hastaların CRP ve ESR değerleri daha yüksekti. Ancak hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini gösterecek ölçeklerden BASDAI, HAQs ve ASQOL skorları gruplar arasında farklı bulunmadı. ASDAS-CRP, BASFİ ve BASMİ değerleri AS’li hastalarda nr-axSpA’lı hastalara göre daha yüksekti.

Tablo 4: Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel spondiloartrit hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri

	AS n:231	nr-axSpA n: 104	<i>p</i>
<b>BASMİ, ortalama ± SD</b>	3.7 ± 2	2.4 ± 1.2	<0.001
<b>ASQOL, ortalama± SD</b>	10 ± 5.7	9.1 ± 5.2	>0.05
<b>BASFİ, ortalama ± SD</b>	4.2 ± 3	2.8 ± 2.5	<0.001
<b>ASDAS CRP ortalama ± SD</b>	3.2 ± 1.2	2.6 ± 1.1	<0.001
<b>HAQS ortalama ± SD</b>	1 ± 0.8	0.8 ± 0.7	>0.05
<b>CRP, ortama ± SD</b>	18.5 ± 24.4	8.3 ± 14.7	<0.001
<b>ESR, ortalama ± SD</b>	29.3 ± 22.1	19.4 ± 16	<0.001
<b>BASDAİ, ortalama ± SD</b>	4.6 ± 2.5	4.2 ± 2.4	>0.05

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASQOL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFİ: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMİ: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, CRP: C- reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQS: Health Assessment Questionnaire



Hastaların extraartiküler tutulum oranları ve sayıları, ayrıca HLA-B27 durumları ve ASAS axiyel SpA tanımlamasındaki SpA ilişkili bulguları tablo 5’te verilmiştir. Buna göre AS ve nr-axSpA hastaları arasında; üveit, psoriasis, daktilit, entezit, artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SpA aile öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların HLA-B27 pozitiflik oranı benzerdi. AS grubundaki hastaların inflamatuvar bel ağrısı bulunma sıklığı, NSAID’e cevap oranları ve artmış CRP sıklığı nr-axSpA grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulundu.

Tablo 5: AS ve nr-axSpA hastalarının hastaların SpA ilişkili bulgularının ve HLA-B27 sıklıklarının karşılaştırılması

	AS n:231	nr-axSpA n: 104	<i>p</i>
<b>İBA, n (%)</b>	196, 89.1	80, 78.4	0,023
<b>Artrit, n (%)</b>	87, 39.2	34, 33.3	>0.05
<b>Entezit, n (%)</b>	109, 49.3	55, 53.4	>0.05
<b>Üveit, n (%)</b>	28, 12.7	9, 8.7	>0.05
<b>Daktilit, n (%)</b>	3, 1.4	0, 0	>0.05
<b>Psöriazis, n (%)</b>	11, 5	3, 2.9	>0.05
<b>İBH, n (%)</b>	4, 1.8	4, 3.9	>0.05
<b>SpA aile öyküsü, n (%)</b>	72, 32.4	38, 37.3	>0.05
<b>Artmış CRP, n (%)</b>	118, 54.6	25, 25	<0.001
<b>NSAID yanıtı, n (%)</b>	143, 89.4	63, 78.8	0,026
<b>HLA-B27 pozitifliği, n (%)</b>	105, 67.7	49, 57	>0.05

İBA: İnflamatuvar bel ağrısı, İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, CRP: C reaktif protein, NSAID: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç, SpA: Spondiloartrit

Hastaların radyolojik özellikleri tablo 6’da verilmiştir. AS’li hastalarda nr-axSpA’lı hastalara oranla servikal sindesmofit, lumbar sindesmofit, toplam sindesmofit sayısı ve kalça tutulumu daha fazla, MSASSS skoru daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	AS n:231	nr-axSpA n: 104	<i>p</i>
<b>MSASSS, ortalama ± SD,</b>	16.7 ± 24.2	0,6 ± 1.5	<0.001
<b>Sindesmofit varlığı, n (%)</b>	57 (70.2)	42 (29)	<0.001
<b>Servikal sindesmofit, n (%)</b>	76 (57.8)	49 (21)	<0.001
<b>Lumbar sindesmofit, n (%)</b>	91 (51.9)	65 (11)	<0.001
<b>Kalça tutulumu, n (%)</b>	54 (24.5)	6, (6.3)	<0.001

SD: Standart sapma, MSASSS: modifiye Stoke AS Spine Score

Tablo 7’de AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların tedavileri karşılaştırılmıştır. NSAID ve anti-TNF kullanımı gruplar arasında benzer bulundu. Anti-TNF kullanma öyküsü AS’li hastalarda daha fazlaydı.

Tablo 7: AS ve nr-axSpA hastalarının tedavilerinin karşılaştırılması

	AS n:231	nr-axSpA n: 104	<i>p</i>
<b>NSAID kullanımı, n (%)</b>	171 (81.8)	75 (79.8)	>0.05
<b>Anti TNF kullanımı, n (%)</b>	50 (27.2)	11 (12.6)	>0.05
<b>Daha önce anti TNF kullanma öyküsü, n (%)</b>	27 (12.6)	5 (5.1)	0,040

NSAİD: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç, TNF: Tümör nekrozis faktör

Bu çalışmada axSpA hastaları ASAS kriterlerine göre görüntüleme ve klinik kollar kullanılarak sınıflandırılmış idi. Tahmin edileceği üzere AS hastaları zorunlu görüntüleme kolu ile sınıflandırılırken nr-axSpA hastaları gerek görüntüleme gerekse klinik kollardan sınıflandırılabilir. Tablo 8-12’de ise görüntüleme ve klinik kollardan sınıflanmış olan nr-axSpA hastalarının özellikleri karşılaştırılmıştır. Klinik koldan sınıflandırılan hastaların HLA B-27 pozitiflik oranı görüntüleme kolundaki hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı.

Tablo 8: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların temel demografik özellikleri

	Görüntüleme Kolu n:80	Klinik Kol n: 24	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl), ortalama±SD</b>	36,4 ± 10,4	40,8 ±11	>0.05
<b>Erkek, n (%)</b>	35, 43.8	8, 33.3	>0.05
<b>Tanı yaşı (yıl) , ortalama ± SD</b>	33,7 ± 10,2	37,3 ± 12,3	>0.05
<b>Tanıdaki gecikme, ( yıl ) ortalama ± SD</b>	5,7 ± 8,2	6,0 ± 7,0	>0.05
<b>Hastalık süresi (yıl) ± SD</b>	8,5 ± 8,7	9,6 ± 7,6	>0.05
<b>Eğitim süresi (yıl) ± SD</b>	11,0 ± 4	11,4 ± 4	>0.05
<b>Sigara kullanımı:</b>			0,014
<b>İçmemiş n, (%)</b>	30 (37.5)	16 ( 66.7)	
<b>Halen içiyor n, (%)</b>	35 (43.8)	3 (12.5)	
<b>Ex smoker n, (%)</b>	15 (18.8)	5 (20.8)	

SD: Standart sapma

Tablo 9: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri

	Görüntüleme Kolu n:80	Klinik Kol n: 24	<i>p</i>
<b>BASMI, ortalama ± SD</b>	2.4 ± 1.2	2.6 ± 1.3	>0.05
<b>ASQOL, ortalama± SD</b>	9.4 ± 5.2	8 ± 4.9	>0.05
<b>BASFİ, ortalama ± SD</b>	3 ± 2.5	2.3 ± 2.3	>0.05
<b>ASDAS-CRP ortalama ± SD</b>	2.6 ± 1.1	2.8 ± 1.2	>0.05
<b>HAQS ortalama ± SD</b>	0.8 ± 0.7	0.7 ± 0.6	>0.05
<b>CRP, ortalama ± SD</b>	7.5 ± 12.7	11 ± 20.1	>0.05
<b>ESR, ortalama ± SD</b>	18.8 ± 16.2	21.5 ± 15.4	>0.05
<b>BASDAİ, ortalama ± SD</b>	4.3 ± 2.1	4.2 ± 2.4	>0.05

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASQOL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFİ: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, CRP: C- reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı ,HAQS: Health Assessment Questionnaire,

Tablo 10: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların SpA ilişkili bulgularının ve HLA-B27 sıklıklarının karşılaştırılması

	Görüntüleme Kolu n:80	Klinik Kol n: 24	<i>p</i>
<b>İBA, n (%)</b>	62 (79.5)	18 (75)	>0.05
<b>Artrit, n (%)</b>	25 (32.1)	9 (37.5)	>0.05
<b>Entezit, n (%)</b>	39 (49.4)	16 (66.7)	>0.05
<b>Üveit, n (%)</b>	6 (7.6)	3 (12.5)	>0.05
<b>Daktilit, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	N/A
<b>Psöriazis, n (%)</b>	3 (3.8)	0 (0)	>0.05
<b>İBH, n (%)</b>	3 (3.8)	1 (4.2)	>0.05
<b>SpA aile öyküsü, n (%)</b>	27 (34.6)	11 (45.8)	>0.05
<b>Artmış CRP, n (%)</b>	20 (25.6)	5 (22.7)	>0.05
<b>NSAID yanıtı, n (%)</b>	51 (82.3)	12 (66.7)	>0.05
<b>HLA-B27 pozitifliği, n (%)</b>	25 (40.3)	24 (100)	<0.001

İBA: İnflamatuar bel ağrısı, İBH: İnflamatur barsak hastalığı, CRP: C reaktif pretein, NSAID: Non-steroid anti inflammatuar ilaç, SpA: Spondiloartrit

Tablo 11: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Görüntüleme Kolu n:80	Klinik Kol n: 24	<i>p</i>
<b>MSASSS, ortalama <math>\pm</math> SD,</b>	0.5 $\pm$ 1,2	1 $\pm$ 2.2	>0.05
<b>Sindesmofit varlığı, n (%)</b>	11 (25.6)	6 (37.5)	>0.05
<b>Servikal sindesmofit, n (%)</b>	8 (17)	5 (33.3)	>0.05
<b>Lumbar sindesmofit, n (%)</b>	5 (9.6)	3 (14.3)	>0.05
<b>Kalça tutulumu, n (%)</b>	4 (5.5)	2 (8.7)	>0.05

SD: Standart sapma, MSASSS: modifiye Stoke AS Spine Score

Tablo 12: Görüntüleme ve klinik koldaki hastaların tedavilerinin karşılaştırılması

	Görüntüleme Kolu n:80	Klinik Kol n: 24	<i>p</i>
<b>NSAID kullanımı, n (%)</b>	58 (80.6)	17 (77.3)	>0.05
<b>Anti TNF kullanımı, n (%)</b>	8 (11.8)	3 (15.8)	>0.05
<b>Daha önce anti TNF kullanma öyküsü, n (%)</b>	2 (2.6)	3 (13)	0,046

NSAİD: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç, TNF: Tümör nekrozis faktör

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; AS ve nr-axSpA hastalarının klinik , radyolojik özelliklerini ve hastalık aktivitelerini değerlendirdik. Çalışmanın sonucunda AS olarak sınıflanan hastaların nr-axSpA olanlar ile karşılaştırıldığında; daha yaşlı oldukları, hastalık sürelerinin daha uzun olduğu, erkeklerin daha fazla temsil edildiği görüldü. Hastaların tanı anındaki yaşları benzerdi. Bu sonuçlar mevcut literatürde AS hastaları ile nr-axSpA hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalardaki sonuçlar ile genel olarak uyumlu bulundu [21], [29], [55]–[57]. Çalışmamızla karşılaştırıldığında Kiltz ve arkadaşlarını 2012 yılında 56 AS ve 44 nr-axSpA’lı hastayla yaptıkları çalışmada hastaların yaşları ve hastalık süreleri her iki grup arasında benzer olmasıyla bizim sonuçlarımızdan farklılık göstermekteydi [56]. AS hastalarındaki tanıdaki gecikme nr-axSpA hastalarına oranla daha fazla bulundu. Bu; mNY kriterlerine göre hastaya AS tanısı koyabilmek için gerekli olan sakroiliyak eklemdaki yapısal hasarın oluşması için belli bir zaman geçmesi gerektiğinden kaynaklanmış olabilir. Hastaların eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların eğitim sürelerinin daha fazla olduğu bulundu. Gruplar arasında sigara içme durumları açısından bakıldığında AS’li hastaların daha fazla sigara içtikleri görüldü.

AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların, hastalık özellikleri açısından karşılaştırıldığında; CRP ve ESR, AS grubunda daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu fark literatür ile de uyumluydu [21], [29], [56], [58]. Sadece Kore de yapılan bir çalışmada gruplar arasında CRP ve ESR açısından fark bulunmadığı görüldü [57]. Ancak hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini gösterecek ölçeklerden BASDAI, HAQs ve ASQOL skorları gruplar arasında farklı bulunmadı. ASDAS-CRP, BASFI ve BASMI değerleri AS li hastalarda nr-axSpA’lı hastalara göre daha yüksekti. Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında; bazı çalışmalarda BASFİ değeri gruplar arasında farklı bulunmamıştı [29], [56], [59]. Bu sonuç haricindekiler mevcut literatür

bilgileriyle uyumlu bulundu[4], [21], [29], [59].

AS ve nr-axSpA'lı hastaların radyolojik özellikleri karşılaştırıldığında; AS'li hastalarda sindesmojit sayısının, mSASS skorunun ve kalça tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Bu anlamlı farklılık daha önceki çalışmalarla uyumluydu [21], [56], [57].

AS ve nr-axSpA'lı hastaların ASAS tarafından 2009 yılında yayınlanan aksiyel SpA sınıflamasına göre, SpA ile ilişkili bulguları karşılaştırıldığında; AS ve nr-axSpA hastaları arasında üveit, psoriasis, daktilit, entezit, artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SpA aile öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların HLA-B27 pozitiflik oranı benzerdi. AS grubundaki hastaların inflamatuvar bel ağrısı bulunma sıklığı, nsaid'e cevap oranları ve artmış crp sıklığı nr-axSpA grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulundu. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarda sonuçlar ile uyumluydu. Farklı olarak Kore de yapılan çalışmada periferik artrit AS'li hastalarda daha fazla bulunmuştu [57], Corli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise nr-axSpA grubunda psöriazis sıklığı daha fazla saptanmıştı [58]. 2016 yılında yayınlanan AS ve nr-axSpA'lı hastaların periferik ve extraartiküler tutulumlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde; Gruplar arasında periferik artrit, entezit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve HLA-B27 pozitifliği açısından bir fark bulunmazken sadece üveit prevalansı AS'li hastalarda daha fazla saptandı [60].

AS ve nr-axSpA'lı hastaların tedavi almakta veya almış oldukları tedaviler gözden geçirildiğinde; şu anda NSAID ve anti-TNF kullanma sıklıkları benzer bulundu. AS grubunda anti-TNF kullanma öyküsü daha fazla saptandı. Bu farklılık AS'li hastaların hastalık süresinin nr-axSpA'lı hastalara oranla daha uzun olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri yayınlanmasından sonra tanımlanan nisbeten yeni bir alt grup olan nr-axSpA ile ilgili bilgilerimiz hala sınırlıdır. Hastalığın doğal gidişatının nasıl olduğu hala belirsizliğini korumaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bazı hastaların zamanla AS'ye progrese oldukları görülse de [18], [30]–[32] birçok hastada radyografik



progresyon gözlenmemektedir. Hastalık süreleri de göz önüne alındığında yine önemli sayıdaki hastanın hayatları boyunca progrese olmadan kalacakları söylenebilir. Bu sebepten dolayı nr-axSpA tanısıyla takip edilen hastaların AS'nin preradyografik evresi veya AS'nin erken formu şeklinde düşünülmemesi gerekmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda nr-axSpA'lı hastaların tahmin edilenden daha fazla görüldüğünü göstermiştir [61], [62]. Yine bu çalışmalar nr-axSpA'nın en az AS kadar hatta AS'den daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Üzerinde durulması gereken önemli noktalardan bir tanesi de nr-axSpA'nın AS'ye göre çok daha heterojen bir grubu kapsıyor oluşudur. Be heterojeniteden dolayı hangi hastalarda radyografik progresyon gelişeceği, hangi hastaların stabil seyredecekleri henüz netleşmemiştir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada; bazalde radyografik hasar varlığı (sindesmofit), yüksek akut faz reaktanları, sigara içme ve erkek cinsiyet spinal radyografik progresyonla ilişkili bulunmuştur [63].

Genel olarak baktığımızda aksiyel SpA'lı hastaların tedavisinde etkili olan iki grup farmakolojik tedavi mevcuttur; NSAİD ve anti-TNF'ler [64]. NSAİD'ler çok iyi tolere edilebilmeleri ve etkinlikleri yüksek olmasına rağmen tek başına NSİAD ajanlar ile nr-axSpA hastalarında yapılan çalışma yoktur. ASAS tarafından hastalık aktivitesi yüksek, NSAİD'e yanıtız sakroiliyak eklemde yapısal hasarı ister olsun ister olmasın aksiyel SpA hastaları için anti-TNF kullanımın önerilmesinden sonra nr-axSpA hastalarının anti-TNF kullanımının önünü açmıştır [64]. Anti-TNF kullanımı için ön koşul olarak da konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen son dört haftadaki yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI  $\geq 4$ ) ve bu konuda deneyimli uzman romatolog görüşünün olması gösterilmiştir. Nr-axSpA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda ve AS hastaları ile nr-axSpA hastalarının arasında anti-TNF kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda her iki gruptaki hastalarda benzer tedavi yanıtı elde edildiğini ortaya koymuştur [58], [65]–[67]. Yine Etenercept ile tedavi edilen nr-axSpA'lı hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında klinik ve fonksiyonel testlerde iyileşme, sakroiliyak ve spinal MRI da inflamasyon skorlarında azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek CRP düzeyleri ve MRI ile dökümente edilmiş inflamasyon varlığı tedaviye artmış yanıt ile ilişkili bulunmuştur. [68]. 2004 yılında anti-TNF'ler ile yapılmış bir çalışmada kısa hastalık süresinin, anti-TNF tedaviye iyi yanıtın belirleyicisi

olduğu belirtilmiştir [24]. 2009 yılında İnfliximab ile yapılan bir çalışmada ise erken tedavi, yüksek tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur [69].

AS ve nr-axSpA hastalarının extraartiküler ve periferik tutulumları ile HLA-B27 pozitiflik oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark olmadığı görülmektedir [29], [60]. HLA-B27 pozitiflik oranının benzer olması her iki hastalığın da benzer genetik yatkınlığı olduğunu düşündürmektedir. Yayınlanan bir meta-analizde gruplar arasında üveit öyküsü dışında diğer extra-artiküler ve periferik tutulumlar arasında fark saptanmamıştır. Bu da her iki grup hastalık arasındaki benzerliğin bir göstergesi olarak kabul edilebilir [60].

AS ve nr-axSpA hastalarının bir diğer benzer noktası da klinik olarak hastalık aktivitesi, ağrı ve yaşam kalitesi ölçeklerindeki benzerliklerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bu ölçekler her iki grup arasında benzer saptanmıştır. Benzer sonuçların çıkması her iki grup arasındaki hastalık yükünün benzer olduğunu düşündürmektedir [21], [59].

AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastalar arasında benzerlikler yanında farklılıklar da mevcuttur. Erkek kadın oranda gruplar arasındna farklılıklar mevcuttur. AS'de bu oran yaklaşık olarak 2:1 saptanırken, nr-axSpA da kadınlar daha fazla temsil edilmektedir. AS hastalarında yapısal hasarın daha fazla olduğu ve AS'li hastalarda erkek dominansının fazla olduğu düşünüldüğünde kadınlarda bilinmeyen sebeplerle erkeklere oranla daha az veya daha geç yapısal hasar gelişiyor olabilir. Kadınlardaki daha düşük inflamasyon seviyesi hala zlebilmiş değildir. Yapılan bir çalışmada eksojen östrojen içeren oral kontraseptif ajan kullanan AS'li kadınların tanı yaşının daha düşük olduğu saptanmış, fakat AS şiddeti ve AS'ye yatkınlık açısından bir fark bulunamamıştır [70]. Gruplar arasında yapısal hasar ve bununla ilişkili parametreler farklı saptanmaktadır. Beklendiği zere AS hastalarında sindesmofitler ve MSASS skoru daha fazla bulunmaktadır. Yapısal hasarla bağlantılı olarak hastaların mobilite ve fonksiyon ile ilişkili limitasyon derecesini gösteren ölçeklerden BASMİ ve BASFİ de AS hastalarında daha yüksek beklenmektedir. AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların arasındaki bir diğer fark ise; AS hastalarında saptanan artmış inflamatuvar aktivitedir. Her ne kadar AS'li hastalarda artmış inflamatuvar

aktivitenin bir göstergesi olarak akut faz reaktanları ve kemik inflamasyon ile ilişkili parametreleri daha yüksek saptansa da daha önceki çalışmalarda bu bulguların hızlı radyolojik progresyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmesinden dolayı bu parametreler AS'li hastalarda daha yüksek düzeyde bulunuyor olabilir.

ASAS tarafından tanımlanan yeni SpA klasifikasyon kriterlerine göre klinik kolunun spesifitesi %83.3 sensitivitesi %56.6 saptanmıştır. Klinik kolun tek başına spesifitesi iyi olsa da sensitivitesi görüntüleme koluna nazaran düşük saptanmıştır [6]. İngilterede yapılan bir çalışmada yine klinik kolun sensitivitesi %67 spesifitesi %56 bulunmuştur [71]. Yine yapılan bir diğer çalışmada görüntüleme koluyla karşılaştırıldığında klinik koldaki hastaların; daha yaşlı oldukları, CRP seviyelerinin daha düşük olduğu ve kadın hastaların daha fazla temsil edildiği saptanmıştır [72]. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar da görüntüleme kolunun klinik kola oranla duyarlılığının daha düşük olduğu ve klinik ve görüntüleme kolları arasında heterojenite olduğu yorumlarına yol açmıştır. Bizim çalışmamızda görüntüleme kolu ve klinik axSpA hastalarının demografik ve hastalık ilişkili aktivite ve şiddet parametrelerinin gruplar arasında farklı olmadığı gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları klinik veya görüntüleme kolundan sınıflandırılan aksiyel SpA hastalarının demografik özellikleri yanında hastalık yüklerinin de benzer olduğunu ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma birçok klinik ve demografik değişken açısından değerlendirildiğinde AS ve nr-axSpA'lı hastaların birbirlerinden çok farklı olmadığını gösterdi. HLA-B27 sıklığı, extraartiküler- periferik bulgulardaki benzerlikler, hastalık aktivitesi, ağrı ve yaşam kalitesi ölçeklerindeki benzerlikler AS ve nr-axSpA'nın birbirinden farklı birer hastalık değil, aynı zeminde gelişen, aynı hastalık spektrumunun farklı fenotipik yansımaları olduğunu düşündürmektedir.

## 7. ÖZET

### Non Radyografik Aksiyel Spondiloartrit ile Ankilozan Spondilit Hastalarının Klinik, Radyolojik Özelliklerinin ve Hastalık Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

**Gerekçe ve amaç:** Spondiloartritler (SpA) ortak klinik, genetik ve radyolojik bulguları olan bir grup hastalığı içermektedir. Önceleri bu grup içinde ankilozan spondiliti (AS) takiben, sınıflandırılmayan spondiloartritlerin (uSpA) en sık görüldüğü düşünülmekteydi. Son yıllarda spondiloartrit grubu hastalıklar için öncelikli tutulum yerlerinin dikkate alındığı yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu önerilere göre hastalar; ön planda aksiyal tutulumun yer aldığı (aksiyel spondiloartrit; axSpA) ve periferik bulguların görüldüğü (periferik SpA) hastalar şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma kriterleri ayrıca aksiyel SpA olarak sınıflanan hastaları; sakroiliyak eklemlerdeki yapısal değişikliklerin varlığı veya yokluğuna göre radyografik veya non-radyografik aksiyel spondiloartrit (nr-axSpA) olarak ikiye ayrılmıştır. Radyografik (AS) ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların çakışan ve benzer özellikleri olsa da, bazı farklı yönleri de vardır. Biz de bu çalışmamızda 2009 yılında Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS) tarafından tanımlanan aksiyel SpA grubu içinde sınıflanan AS ve nr-axSpA hastalarının ortak yönlerini ve farklılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal metod:** Birimimizde ASAS sınıflandırma kriterlerine uygun şekilde axSpA kriterlerini karşılayan 335 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 231 tanesi AS, 104 tanesi de nr-axSpA olarak sınıflandı. Hastaların

demografik, hastalık ilişkili klinik, laboratuvar verileri ile hasta temelli sonuç ölçekleri skorları gözden geçirildi.

**Bulgular:** AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastalar karşılaştırıldığında; AS hastalarının yaşları, hastalık süreleri, tanı gecikme süreleri daha fazlaydı. AS grubunda erkek hastalar çoğunlukta iken nr-axSpA grubunda kadın hastalar daha fazla temsil edilmekteydi. Gruplar arasında tanı yaşı arasından fark yoktu. AS'li hastaların CRP ve ESR değerleri daha yüksekti. Ancak hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini gösterecek ölçeklerden BASDAI, HAQs ve ASQOL skorları gruplar arasında farklı bulunmadı. ASDAS-CRP, BASFİ ve BASMİ değerleri AS'li hastalarda nr-axSpA'lı hastalara göre daha yüksekti. Gruplar arasında HLA-B27, extra-artiküler ve periferik tutulum açısından fark saptanmadı. Sindesmofit sıklığı ve MSASS skoru AS'li hastalarda daha fazlaydı.

**Sonuç:** Bu çalışma birçok klinik ve demografik değişken açısından değerlendirildiğinde AS ve nr-axSpA'lı hastaların birbirlerinden çok farklı olmadığını gösterdi. HLA-B27 sıklığı, extraartiküler- periferik bulgulardaki benzerlikler, hastalık aktivitesi, ve yaşam kalitesi ölçeklerindeki benzerlikler AS ve nr-axSpA'nın birbirinden farklı birer hastalık değil, aynı zeminde gelişen, aynı hastalık spektrumunun farklı fenotipik yansımaları olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Non radyografik aksiyel spondiloartrit, ankilozan spondilit

## 8. ABSTRACT

### **Evaluation of Clinical Activity, Radiographic Severity, Quality of Life and Related Variables in Patients With Non Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondilitis**

**Background:** Spondyloarthritides (SpA) are a group of disorders sharing some clinical, genetic and radiographic features. Previously it was thought that ankylosing spondylitis (AS) and undifferentiated SpA (uSpA) were the most frequent types of SpA. However recently a new classification was proposed according to the predominant sites of involvement. In the new classification criteria those patients with predominantly axial involvement were classified as axial spondyloarthritis (axSpA) and patients with predominant peripheral signs and symptoms were classified as peripheral SpA. Additionally according to the new proposal axSpA patients can be divided by the sacroiliac joints. Patients with radiographic sacroiliac joint structural damage were described as radiographic axSpA (r-axSpA) and those patients without these changes were non-radiographic axSpA (nr-axSpA). Although r-axSpA and nr-axSpA patients share some demographic and clinical characteristics it can be expected that there could be some distinctions. In the current study we aimed to evaluate the similar and dissimilar features of patients classified as AS and nr-axSpA according to 2009 *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS criteria.

**Materials and method:** In total 353 patients with axSpA according to ASAS criteria followed up in our department were included in the study. Two hundred and thirty one of them were AS and 104 were nr-axSpA. Demographic, disease related variables, some of other clinical and laboratory data and patient reported outcomes were compared.

**Results:** In the comparison of AS and nr-axSpA it was shown that AS patients were older and their duration of symptoms and delay in the diagnoses were higher. There were more males in the AS group. There is no significant difference regarding the age at diagnosis. Serum levels of CRP and ESR were

higher in AS group. However patient reported outcome scores of disease activity and quality of life (e.g. BASDAI, HAQ, ASQOL) were not significantly different between groups. As expected ASDAS-CRP, BASFI and BASMI scores, mSASSS scores and syndesmophyte presence as well, were higher among AS patients. HLA-B27 positivity and peripheral symptom frequency were also similar between groups.

**Conclusion:** The results of the present study showed that many clinical and demographic features were similar between AS and nr-axSpA patients. The similarity regarding the HLA-B27 positivity, peripheral and extra-articular features, disease activity and quality of life suggest that AS and nr-axSpA might not be different disease entities instead they might be different phenotypical appearance of the same disease spectrum.

**Keywords:** Non radiographic axial spondyloarthritis, ankylosing spondilitis



## 9. KAYNAKLAR

- [1] A. N. Bennett, D. McGonagle, P. O'Connor, E. M. A. Hensor, F. Sivera, L. C. Coates, P. Emery, and H. Marzo-Ortega, "Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years," *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no. 11, pp. 3413–3418, 2008.
- [2] S. van der Linden, H. a Valkenburg, and a Cats, "Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.," *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 4, pp. 361–368, 1984.
- [3] M. DOUGADOS, S. VANDERLINDEN, R. JUHLIN, B. HUITFELDT, B. AMOR, A. CALIN, A. CATS, B. DIJKMANS, I. OLIVIERI, G. PASERO, E. VEYS, and H. ZEIDLER, "THE EUROPEAN-SPONDYLARTHROPATHY-STUDY-GROUP PRELIMINARY CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SPONDYLARTHROPATHY," *ARTHRITIS Rheum.*, vol. 34, no. 10, pp. 1218–1227, 1991.
- [4] J. Braun, X. Baraliakos, U. Kiltz, F. Heldmann, and J. Sieper, "Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis - What is the clinically relevant difference?," *J. Rheumatol.*, vol. 42, no. 1, pp. 31–38, 2015.
- [5] M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt, J. Braun, C. T. Chou, E. Collantes-Estevez, M. Dougados, F. Huang, J. Gu, M. a Khan, Y. Kirazli, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. J. Sørensen, S. Ozgocmen, E. Roussou, R. Valle-Oñate, U. Weber, J. Wei, and J. Sieper, "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part

- I): clasification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 6, pp. 777–783, 2009.
- [6] M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Listing, N. Akkoc, J. Brandt, J. Braun, C. T. Chou, E. Collantes-Estevez, M. Dougados, F. Huang, J. Gu, M. a Khan, Y. Kirazli, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. J. Sørensen, S. Ozgocmen, E. Roussou, R. Valle-Oñate, U. Weber, J. Wei, and J. Sieper, "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 6, pp. 777–783, 2009.
- [7] B. Amor, M. Dougados, and M. Mijiyawa, "[Criteria of the classification of spondylarthropathies].," *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, vol. 57, no. 2, pp. 85–9, 1990.
- [8] S. van der Linden and D. van der Heijde, "Ankylosing spondylitis. Clinical features.," *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 24, no. 4, pp. 663–76, vii, 1998.
- [9] R. J. U. Lories, F. P. Luyten, and K. de Vlam, "Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis.," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 11, no. 2, p. 221, 2009.
- [10] E. Feldtkeller, M. A. Khan, D. van der Heijde, S. van der Linden, and J. Braun, "Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis.," *Rheumatol. Int.*, vol. 23, no. 2, pp. 61–66, 2003.
- [11] V. Gerdan, S. Akar, D. Solmaz, Y. Pehlivan, A. M. Onat, B. Kisacik, M. Sayarlioglu, C. Erhan, M. E. Tezcan, M. A. Ozturk, F. Onen, and N. Akkoc, "Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.," *J. Rheumatol.*, vol. 39, no. 10, pp. 1996–9, 2012.
- [12] M. T. Pugh, "Bernard Connor (1666-1698).," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 41, no. 8, pp. 942–943, 2002.
- [13] A. Ebringer, "Ankylosing spondylitis and Klebsiella," *Ankyl. spondylitis Kleb.*, pp. 1–256, 2013.

- [14] J. H. Kellgren, "Diagnostic criteria for population studies," *Bull. Rheum. Dis.*, vol. 3, pp. 291–292, 1962.
- [15] J. P. Gofton, H. S. Robinson, and G. E. Trueman, "Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 25, no. 6, pp. 525–7, 1966.
- [16] Bennett PH, Burch TA. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. p. 456-7.
- [17] M. Rudwaleit, M. A. Khan, and J. Sieper, "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.*, vol. 52, no. 4, pp. 1000–1008, 2005.
- [18] W. Mau, H. Zeidler, R. Mau, A. Majewski, J. Freyschmidt, W. Stangel, and H. Deicher, "Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup," *J Rheumatol*, vol. 15, no. 7, pp. 1109–14, 1988.
- [19] R. Said-Nahal, C. Miceli-Richard, J. M. Berthelot, A. Duch??, E. Dermis-Labous, G. Le Bl??vec, A. Saraux, A. Perdriger, S. Guis, P. Claudepierre, J. Sibilial, B. Amor, M. Dougados, and M. Breban, "The familial form of spondylarthropathy: A clinical study of 115 multiplex families," *Arthritis Rheum.*, vol. 43, no. 6, pp. 1356–1365, 2000.
- [20] J. Sieper, M. Rudwaleit, M. A. Khan, and J. Braun, "Concepts and epidemiology of spondyloarthritis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, vol. 20, no. 3. pp. 401–417, 2006.
- [21] M. Rudwaleit, H. Haibel, X. Baraliakos, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun, and J. Sieper, "The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort," *Arthritis Rheum.*, vol. 60, no. 3, pp. 717–727, 2009.
- [22] M. Rudwaleit, M. A. Khan, and J. Sieper, "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.*, vol. 52, no. 4, pp. 1000–1008, 2005.
- [23] J. Braun, X. Baraliakos, W. Golder, J. Brandt, M. Rudwaleit, J. Listing, M. Bollow, J. Sieper, and D. Van der Heijde, "Magnetic resonance imaging

- examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: Evaluation of a new scoring system,” *Arthritis Rheum.*, vol. 48, no. 4, pp. 1126–1136, 2003.
- [24] M. Rudwaleit, J. Listing, J. Brandt, J. Braun, and J. Sieper, “Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 63, no. Basdai 50, pp. 665–670, 2004.
- [25] A. Calin, J. Porta, J. F. Fries, and D. J. Schurman, “Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis,” *JAMA*, vol. 237, no. 24, pp. 2613–2614, 1977.
- [26] M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, and J. Braun, “Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 2, pp. 569–578, 2006.
- [27] J. Sieper, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Brandt, R. Burgos-Vagas, E. Collantes-Estevez, B. Dijkmans, M. Dougados, M. a Khan, M. Leirisalo-Repo, S. van der Linden, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. Olivieri, and M. Rudwaleit, “New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 6, pp. 784–788, 2009.
- [28] J. Sieper and D. Van Der Heijde, “Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease?,” *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 3, pp. 543–551, 2013.
- [29] D. Wallis, N. Haroon, R. Ayearst, A. Carty, and R. D. Inman, “Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Part of a common spectrum or distinct diseases?,” *J. Rheumatol.*, vol. 40, no. 12, pp. 2038–2041, 2013.
- [30] P. D. Sampaio-Barros, M. B. Bertolo, M. H. S. Kraemer, J. F. Marques-Neto, and A. M. Samara, “Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2-year follow-up study,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 20, no. 3, pp. 201–206, 2001.
- [31] P. D. Sampaio-Barros, A. B. Bortoluzzo, R. A. Conde, L. T. L. Costallat,

- A. M. Samara, and M. B. Bértolo, “Undifferentiated spondyloarthritis: A longterm followup,” *J. Rheumatol.*, vol. 37, no. 6, pp. 1195–1199, 2010.
- [32] D. Poddubnyy, M. Rudwaleit, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun, and J. Sieper, “Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 8, pp. 1369–1374, 2011.
- [33] J. D. Reveille, E. J. Ball, and M. Khan, “HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies.,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 13, no. 4, pp. 265–72, 2001.
- [34] S. M. van der Linden, H. a Valkenburg, B. M. de Jongh, and a Cats, “The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 3, pp. 241–249, 1984.
- [35] Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. [Article in German] *Z Rheumatol* 1977;36:294-8.
- [36] F. Onen, S. Akar, M. Birlik, I. Sari, M. A. Khan, O. Gurler, A. Ergor, M. Manisali, and N. Akkoc, “Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey,” *J. Rheumatol.*, vol. 35, no. 2, pp. 305–309, 2008.
- [37] M. A. Khan, “Update on spondyloarthropathies,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 136, no. 12. pp. 896–907, 2002.
- [38] B. Vander Cruyssen, E. Muñoz-Gomariz, P. Font, J. Mulero, K. de Vlam, A. Boonen, J. Vazquez-Mellado, D. Flores, N. Vastesaegeer, and E. Collantes, “Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no. July 2009, pp. 73–81, 2010.
- [39] D. D. Gladman, “Clinical aspects of the spondyloarthropathies.,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 316, no. 4, pp. 234–8, 1998.
- [40] P. V Balint, D. Kane, H. Wilson, I. B. McInnes, and R. D. Sturrock, “Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in

- spondyloarthropathy.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, no. 10, pp. 905–10, 2002.
- [41] W. P. Maksymowych, “Progress in spondylarthritis. Spondylarthritis: lessons from imaging.,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 11, no. 3, p. 222, 2009.
- [42] N. Zeboulon, M. Dougados, and L. Gossec, “Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 7, pp. 955–959, 2008.
- [43] M. Leirisalo-Repo, U. Turunen, S. Stenman, P. Helenius, and K. Seppälä, “High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthritis.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 37, no. 1, pp. 23–31, 1994.
- [44] C. Stolwijk, A. van Tubergen, J. D. Castillo-Ortiz, and A. Boonen, “Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, no. 1, pp. 65–73, 2015.
- [45] O. Palm, B. Moum, A. Ongre, and J. T. Gran, “Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study).,” *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 3, pp. 511–5, 2002.
- [46] L. Edmunds, J. Elswood, L. G. Kennedy, and A. Calin, “Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: A controlled analysis,” *J. Rheumatol.*, vol. 18, no. 5, pp. 696–698, 1991.
- [47] I. Essers, C. Stolwijk, A. Boonen, M. L. De Bruin, M. T. Bazelier, F. de Vries, and A. van Tubergen, “Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study.,” *Ann. Rheum. Dis.*, pp. 1–7, 2014.
- [48] G. Berdal, S. Halvorsen, D. van der Heijde, M. Mowe, and H. Dagfinrud, “Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 14, no. 1, p. R19, 2012.
- [49] F. P. Quismorio Jr., “Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis,” *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 12, no. 5, pp. 342–345, 2006.

- [50] S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy, H. Whitelock, P. Gaisford, and A. Calin, "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2286–91, 1994.
- [51] A. Calin, S. Garrett, H. Whitelock, J. O’Hea, P. Mallorie, and T. Jenkinson, "A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index," *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 12, pp. 2281–2285, 1994.
- [52] L. C. Doward, A. Spoorenberg, S. A. Cook, D. Whalley, P. S. Helliwell, L. J. Kay, S. P. McKenna, A. Tennant, D. van der Heijde, and M. A. Chamberlain, "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, no. 1, pp. 20–6, 2003.
- [53] D. van der Heijde, E. Lie, T. K. Kvien, J. Sieper, F. Van den Bosch, J. Listing, J. Braun, and R. Landewé, "ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 12, pp. 1811–1818, 2009.
- [54] M. C. W. Creemers, M. J. A. M. Franssen, M. A. van’t Hof, F. W. J. Gribnau, L. B. A. van de Putte, and P. L. C. M. van Riel, "Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, no. 1, pp. 127–9, 2005.
- [55] D. Poddubnyy and J. Sieper, "Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 26, pp. 377–83, 2014.
- [56] U. Kiltz, X. Baraliakos, P. Karakostas, M. Igelmann, L. Kalthoff, C. Klink, D. Krause, E. Schmitz-Bortz, M. Flörecke, M. Bollow, and J. Braun, "Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?," *Arthritis Care Res.*, vol. 64, no. 9, pp. 1415–1422, 2012.
- [57] H. Jeong, J. Y. Yoon, E. J. Park, J. Hwang, H. Kim, J. K. Ahn, J. Lee, E. M. Koh, and H. S. Cha, "Clinical characteristics of nonradiographic axial

- spondyloarthritis in Korea: A comparison with ankylosing spondylitis,” *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 18, no. 6, pp. 661–668, 2015.
- [58] J. Corli, R. M. Flipo, P. Philippe, A. Bera-Louville, H. Béhal, C. Wibaux, and J. Paccou, “Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Treatment response, drug survival, and patient outcome,” *J. Rheumatol.*, vol. 42, no. 12, pp. 2376–2382, 2015.
- [59] A. Ciurea, A. Scherer, P. Exer, J. J. Bernhard, J. Dudler, B. Beyeler, R. Kissling, D. Stekhoven, K. Rufibach, G. Tamborrini, B. Weiss, R. Müller, M. J. Nissen, B. A. Michel, D. D. van der Heijde, M. Dougados, A. Boonen, U. Weber, R. Muller, M. J. Nissen, B. A. Michel, D. D. van der Heijde, M. Dougados, A. Boonen, and U. Weber, “Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 12, pp. 3096–3106, 2013.
- [60] J. J. de Winter, L. J. van Mens, D. van der Heijde, R. Landewé, and D. L. Baeten, “Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 18, no. 1, p. 196, 2016.
- [61] John D. Reveille, MD and Michael H. Weisman, MD “The Epidemiology of Back Pain, Axial Spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States ” *Am J Med Sci.* 2013 June ; 345(6): 431–436.
- [62] F. Onen, D. Solmaz, P. Cetin, I. Sari, A. Balci, M. Birlik, S. Akar, and N. Akkoc, “Prevalence of inflammatory back pain and axial spondyloarthritis among university employees in Izmir, Turkey,” *J. Rheumatol.*, vol. 42, no. 9, pp. 1647–1651, 2015.
- [63] D. Poddubnyy, H. Haibel, J. Listing, E. Märker-Hermann, H. Zeidler, J. Braun, J. Sieper, and M. Rudwaleit, “Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 5, pp. 1388–1398, 2012.



- [64] D. van der Heijde, J. Sieper, W. P. Maksymowych, M. Dougados, R. Burgos-Vargas, R. Landewé, M. Rudwaleit, and J. Braun, “2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70, no. 6, pp. 905–908, 2011.
- [65] J. Sieper, D. van der Heijde, M. Dougados, P. J. Mease, W. P. Maksymowych, M. a. Brown, V. Arora, and a. L. Pangan, “Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1),” *Ann. Rheum. Dis.*, pp. 815–822, 2012.
- [66] I.-H. Song, A. Weiß, K.-G. a Hermann, H. Haibel, C. E. Althoff, D. Poddubnyy, J. Listing, E. Lange, B. Freundlich, M. Rudwaleit, and J. Sieper, “Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, pp. 823–5, 2013.
- [67] J. K. Wallman, M. C. Kapetanovic, I. F. Petersson, P. Geborek, and L. E. Kristensen, “Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 17, pp. 1–11, 2015.
- [68] M. Dougados, D. Van Der Heijde, J. Sieper, J. Braun, W. P. Maksymowych, G. Citera, C. Miceli-Richard, J. C. C. Wei, R. Pedersen, R. Bonin, M. U. Rahman, I. Logeart, J. Wajdula, A. S. Koenig, B. Vlahos, D. Alvarez, and J. F. Bukowski, “Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, no. 8, pp. 2091–2102, 2014.
- [69] N. Barkham, H. I. Keen, L. C. Coates, P. O’Connor, E. Hensor, A. D. Fraser, L. S. Cawkwell, A. Bennett, D. Mcgonagle, and P. Emery, “Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with

magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 60, no. 4, pp. 946–954, 2009.

- [70] M. D., T. A., C. A., H. N., A. A., P. L., A. K.A., S. L., A. E., and I. R.D., “Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis,” *J. Rheumatol.*, vol. 41, no. 7, pp. 1344–1348, 2014.
- [71] S. Z. Aydin, W. P. Maksymowych, A. N. Bennett, D. McGonagle, P. Emery, and H. Marzo-Ortega, “Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, pp. 56–60, 2012.
- [72] Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):746–51. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204262. This study compares the clinical characteristics of the axial spondyloarthritis patients fulfilling the imaging versus the clinical arm in the DESIR cohort, and also reports on the prevalence of the different imaging abnormalities in the two arms.

