

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

HLA-B27 (-) ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Ayfer ÖNTÜRK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2020



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

HLA-B27 (-) ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARININ  
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Ayfer ÖNTÜRK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç. Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE

ESKİŞEHİR

2020

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özge Ayfer ÖNTÜRK'e ait "HLA-B27 (-) Ankilozan Spondilit Hastalarının Klinik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Timuçin KAŞIFOĞLU İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Hakan EMMUNGİL Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hocam Doç. Dr. Nazife Şule Yaşar Bilge'ye, tez çalışmamda öneri ve deneyimlerini paylaşarak destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Timuçin Kaşifoğlu'na ve Doç. Dr. Hakan Emmungil'e teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Öntürk, Ö. A. HLA-B27 (-) Ankilozan Spondilit hastalarının klinik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** HLA-B27 geninin, insanlarda Ankilozan Spondilit (AS) geliştirdiğine inanılsa da bu konu hala tartışmalıdır. Bu çalışma, HLA-B27 negatif AS hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerinin nasıl olduğunu değerlendirmek ve HLA-B27 pozitif AS hastaları ile karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD'da 1984 Modifiye New York sınıflama kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen 451 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 111'i (%24,6) HLA-B27 negatifken, 340'ı (%75,4) HLA-B27 pozitifti. Hastaların cinsiyet dağılımı, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, ilk ve son vizitteki eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri, ilk başvuru şikayeti, spondiloartropati bulgularından inflamatuvar bel ağrısı, periferik eklem tutulumu, entezit, daktilit, psöriazis, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi, nefrolityazis ve eşlik eden komorbid hastalık sıklığı, ailede spondiloartropati (SpA) öyküsü, radyolojik bulgular ve tedaviler değerlendirildi. Bu değerlendirmede, üveit HLA-B27 pozitif grupta, inflamatuvar barsak hastalığı ise HLA-B27 negatif grupta daha yüksek prevalans gösterdi. Ailede SpA öyküsü, HLA-B27 pozitif grupta belirgin fazlaydı. Sakroiliak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) izlenen sakroiliit ise HLA-B27 negatif grupta daha fazla saptandı. Diğer bakılan bulgular açısından HLA-B27 ile anlamlı ilişki saptanamadı. Sonuç olarak bu çalışma, HLA-B27 negatif ve pozitif grupların Ankilozan Spondilit hastalığındaki bulgularının benzer olduğunu ve HLA-B27'nin çok fazla belirleyici olmadığını ortaya koymuş olup, HLA-B27 geninin Ankilozan Spondilit hastalığına olan etkisinin yeniden değerlendirilmesi için teşvik edicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan Spondilit, HLA-B27, klinik bulgular

## ABSTRACT

**Öntürk, Ö. A. Retrospective evaluation of clinical features of HLA-B27(-) Ankylosing Spondylitis patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Eskişehir, 2020.** Although the HLA-B27 gene is believed to develop Ankylosing Spondylitis (AS) in humans, this issue is still controversial. This study was conducted to evaluate the clinical, laboratory data, radiological features and treatments of HLA-B27 negative AS patients and compare them with HLA-B27 positive AS patients. In this study, 451 patients who were followed up with the diagnosis of AS according to the modified New York classification criteria in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Department of Rheumatology were evaluated retrospectively. 111 patients (24.6%) were negative for HLA-B27 and 340 patients (75.4%) were positive for HLA-B27. Gender distribution of patients, age at onset of symptoms, age at diagnosis, delay in diagnosis, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at first and last visit, first application complaint, inflammatory back pain, peripheral joint involvement, enthesitis, dactylitis, psoriasis, uveitis, inflammatory bowel disease, Familial Mediterranean Fever, nephrolithiasis and comorbid disease, familial spondyloarthritis (SpA) history, radiological findings and treatments were evaluated. In this evaluation, uveitis showed higher prevalence in HLA-B27 positive group and inflammatory bowel disease in HLA-B27 negative group. Family history of SpA was significantly higher in HLA-B27 positive group. Sacroiliitis observed in sacroiliac Magnetic Resonance Imaging (MRI) was higher in HLA-B27 negative group. There was no significant relationship between HLA-B27 and other findings. In conclusion, this study showed that HLA-B27 negative and positive groups had similar findings in Ankylosing Spondylitis, and that HLA-B27 was not much predictive, and it was encouraging to reevaluate the effect of HLA-B27 gene on Ankylosing Spondylitis.

Key Words: Ankylosing Spondylitis, HLA-B27, clinical findings

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Spondiloartritler	2
2.2. Ankilozan Spondilit	2
2.2.1. Tarihçe	2
2.2.2. Epidemiyoloji	3
2.2.3. Etyoloji	4
2.2.4. Patogenez	6
2.2.5. Klinik Bulgular	8
2.2.6. Fizik Muayane Bulguları	13
2.2.7. Laboratuvar Bulguları	15
2.2.8. Radyolojik Bulgular	16
2.2.9. Sınıflama Kriterleri	19
2.2.10. Tedavi	25
2.2.11. Ankilozan Spondilitte Cerrahi	30



2.2.12. Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	Ankilozan Spondilit
ANA	Antinükleer antikor
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
5-ASA	5-amino salisilik asit
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metroloji Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-reaktif protein
DEXA	Dual-enerji X-ışını absorpsiyometre
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
EA	Enteropatik artrit
ER	Endoplazmik retikulum
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
EULAR	Annual European Congress of Rheumatology
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
HLA	Human lökosit antijeni
HRCT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HSP70	Heat - shock protein-70
İBA	İnflamatuar bel ağrısı
IgA	Immunoglobulin A
IgG1	İmmünoglobulin G1
IL	İnterlökin
IL-23R	İnterlökin-23 reseptörü

LMP2	Low-molecular-mass polypeptide-2
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PsA	Psöriatik artrit
ReA	Reaktif artrit
RF	Romatoid faktör
SİE	Sakroiliak eklem
SLZ	Sülfasalazin
SpA	Spondiloartritler
TAP1	Transporter associated with antigen processing-1
TGF- $\beta$	Transforming growth faktör- $\beta$
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
TKR	Total kalça replasmanı
uSpA	Farklılaşmamış spondiloartritler

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>2.1.</b> Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri (2009)	23
<b>2.2.</b> Periferik spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri (2011)	24
<b>2.3.</b> Spondiloartritler için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri (2011)	25

**TABLULAR**

	Sayfa
<b>2.1.</b> New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin evrelendirmesi	17
<b>2.2.</b> Ankilozan Spondilit seyrinde direk grafide görülebilecek radyolojik bulgular	19
<b>2.3.</b> Roma tanı kriterleri (1961)	20
<b>2.4.</b> New York sınıflama kriterleri (1966)	21
<b>2.5.</b> Modifiye New York kriterleri (1984)	22
<b>4.1.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif grupların cinsiyet dağılımı	33
<b>4.2.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif grupların yaş, klinik ve laboratuvarının karşılaştırılması	35
<b>4.3.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif grupların ilk başvuru şikayetlerinin sıklık dağılımları	36
<b>4.4.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında spondiloartropati bulgularının sıklık dağılımı	38
<b>4.5.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki komorbid hastalık sıklık dağılımı	39
<b>4.6.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki ailede SpA görülme sıklık dağılımı	40
<b>4.7.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki radyoloji bulgularının sıklık dağılımı	41
<b>4.8.</b> HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki tedavi sıklık dağılımı	43

## 1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar bel ağrısı ile karakterizedir. Periferik eklem tutulumu (ağırlıklı olarak alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan oligoartrit) ve eklem dışı bulguları da (üveit, enterik mukoza ve deri lezyonları) bulunabilen, spondiloartrit grubu hastalıklardan biridir (1). AS daha sık genç erkekleri etkiler. Tanımlanan erkek/kadın oranı 3/1'dir. Hastalığın pik yaşı 2. ve 3. dekatlardır (1).

*Human* lökosit antijen (HLA) sınıf I moleküllerinden biri olan HLA-B27, 6. kromozomun kısa kolunda bulunan majör histokompatibilite kompleksinin B lokusunda kodlanan bir moleküldür. AS'li hastaların yaklaşık %90'ında HLA-B27 saptanır (2). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise AS hastalarının % 79'unda HLA-B27 pozitif saptanmıştır (3). Genel popülasyonda bu oran %8'den az olarak belirtilmiş ve bu kişilerin %1-2'sinde AS geliştiği görülmüştür (3).

HLA-B27'nin patogenezdaki rolü 3 hipotezle açıklanmaktadır. Bunlar; artritogenik peptit hipotezi, HLA-B27 molekülünün yanlış katlanma hipotezi, HLA-B27 homodimerinin hücre yüzeyinde anormal immün yanıtı sebep olma hipotezidir.

Daha önce AS hastalarında HLA-B27'nin kliniğe etkisi üzerinde yapılan çalışmalarda erken başlangıç, erken tanı, aile öyküsü, artmış akut anterior üveit, kardiyak tutulum, ileri evre sakroiliit sıklığı, hastalık süresinde uzama ve hastalık progresyonu ile ilişkisi olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (4). AS patogenezinde genetik yükün yaklaşık %60'undan HLA-B27 sorumludur, ancak tek faktör değildir.

HLA-B27 dışında hastalık patogenezinde yer alan faktörler; gastrointestinal ve genitoüriner sistemde enfeksiyon yapan mikroorganizmaların inflamatuvar yanıtı uyarması, HLAB39 ve/veya HLAB60 varlığı, interlökin (IL) -23R-KIF21B-TBKBP1 genleri, ERAP-1 gen polimorfizmidir.

Bizim amacımız; HLA-B27 negatif AS hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerinin nasıl olduğunu değerlendirmek ve HLA-B27 pozitif AS hastaları ile karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spondiloartritler

Spondiloartritler (SpA), ortak birçok kas-iskelet sistemi bulgularına sahip olan bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan benzer özellikler gösterir. Çoğu HLA-B27 geni ile birliktelik gösterir. Spondiloartrit ailesi, eklem tutulumunun baskın olarak aksiyel veya periferik dağılımına göre sınıflandırılabilen üyelerden oluşur; Ankilozan spondilit, juvenil SpA, nonradyografik aksiyel SpA, psöriatik artrit (PsA), Reiter sendromu ve reaktif artrit (ReA), enteropatik artrit (EA) bu gruptaki hastalıklardandır. Non-radyografik aksiyel SpA hastaları daha önce "farklılaşmamış SpA" (USpA) olarak adlandırılan bir kategoriye dahil edildi, ancak genellikle klinik ve tanısal olarak ve AS'li hastalarla birlikte yönetim düşünüldü. SpA ailesinin ortak klinik özelliklerinde sakroiliak eklem (SİE) tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis bulunmaktadır (5).

### 2.2. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit, aksiyel tutulumla giden spondiloartritlerin en sık görülen şekli olup, prototip hastalığı olarak kabul edilebilir. Esas olarak sakroiliak eklem ve omurgayı etkileyen, ancak periferik eklemleri ve eklem dışı yapıları da etkileyebilen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar, ilerleyici bir hastalıktır (6). Semptomların ortaya çıkmasından tanı konulmasına kadar yaklaşık bir dekattık bir gecikme sözkonusudur (7). Bu tanısal gecikmenin altında hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafıye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi sayılabilir (7, 8). Bu gecikmeden dolayı hastalığa daha erken tanı konması, tedaviye daha erken ve etkin başlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir.

#### 2.2.1. Tarihçe

Eskiden Marie-Strumpell hastalığı, romatoid spondilit, Alman ekolünde ise Bechterew hastalığı olarak isimlendirilen, günümüzde 'radyografik aksiyel spondiloartrit' olarak da bilinen AS, Yunanca köprüleşmiş, bükülmüş anlamına gelen

“ankylos” ve spinal omurlardaki inflamasyon anlamına gelen “spondilit” kelimelerinden oluşmaktadır. AS, SpA grubu hastalıkların en sık görüleni ve en tipik formudur. Primer olarak aksiyel iskeleti tutan yapısal hasara ve fonksiyonel kısıtlılığa yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (9).

Mısır mumyalarıyla yapılan paleopatolojik çalışmalarda AS'nin insanlığı henüz antik çağlarda etkilediği gözlemlenmiştir (10). İrlandalı Dr. Bernard Connor patolojik tanımlamasını ilk kez 1693'de yapmıştır. Omurga ankilozu gelişmiş ve beraberinde şiddetli göz inflamasyonu olan erkek hastanın klinik özelliklerini 1850'de Brodie tanımlamıştır. 1800'lü yıllardan sonra birçok hekim AS ile ilgili tanımlamalar yapmış ama günümüze en büyük katkı Von Bechterew'in tanımlaması olmuştur ve AS Almanya'da hala Bechterew hastalığı olarak bilinmektedir (11). Bilimle tıbbın gelişmesi ve 1895 yılında röntgenin keşfi ile AS evrimsel bir sürece girmiştir. Ancak 1920 başlarına kadar X ışınları hastalığın tanımlanmasında ve tedavi yönetiminde kullanılmamıştır. 1920'de AS'de spinal ağrı için radyoterapi uygulanmış ancak sonrasında lösemi riskinin yükseldiği görülmüştür. Hastalığın röntgen bulguları ise (sakroiliit, sindesmofit) 1930'lardan sonra gösterilmiştir. Brewerton ve Schlosstein 1973'de hastalığın HLA-B27 ile ilişkisini saptamış, 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiştir (12).

1900'lü yılların ortasında AS ile psöriatik artrit, reaktif artrit ve enteropatik artrit arasındaki ilişki ortaya çıkarıldı. Sonuç olarak spondiloartropatiler (AS, ReA, PsA, juvenil başlangıçlı SpA ve enteropatik artrit) Moll ve arkadaşları tarafından romatoid artrit farklı bir hastalık olarak tanımlandı (13). 1991 yılında Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) undiferansiye spondiloartropati'yi de ekleyerek grubu modifiye etti (5). 2011 yılında ise ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) spondiloartritleri aksiyel ve periferik ağırlıklı tutulum gösterenler olmak üzere 2 sınıfa ayırdı (14).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Semptomları genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla 25'li yaşlarda ortaya çıkar. 45 yaşından sonra görülme ihtimali %5'tir. Erkekler kadınlara göre 2-3 kat daha fazla etkilenmektedirler (7).



AS prevalansı dünyada ortalama %0.9 kadardır (15). Avrupa ve Amerika verilerinde prevalans %0,1-0,2 olarak bildirilmiştir (16). Ülkemizde AS prevalansını araştıran çalışmalardan ilki askere alım için sağlık değerlendirmesi yapılan 1436 tane 20 – 22 yaş arasındaki erkeğin değerlendirildiği bir çalışma olup, bu çalışmada AS sıklığı %0.14 olarak verilmiştir (17). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik çalışmada ise AS prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir (5). AS insidansının coğrafi bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterdiği bu sonuçlar ile ortaya konmaktadır. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, AS prevalansındaki farklılığın en önemli sebebidir. Yapılan çalışmalarda AS ve diğer SpA'ların insidans ve prevalansı ile HLA-B27 prevalansı arasında güçlü bir ilişki ve doğrusal olmayan bir korelasyon mevcuttur (18).

Çeşitli ülkelerdeki çalışmalarda AS insidansı her 100.000 de yıllık 0,5 ile 14 arasında değişmektedir (19). Bu farklılıklara hedef populasyonun seçimi, kullanılan radyolojik yöntem, etnik zemine bağlı değişen HLA-B27 prevalansı ve alt tiplerinin dağılımı sebep olmaktadır. AS hastalarının birinci derece akrabalarında HLA-B27 prevalansı % 10-20 olarak bulunmuştur. Pozitif aile öyküsü AS'li hastalarda % 15-20'dir (20).

Kadınlar ve erkekler arasında hastalık farklı klinikte izlenebilmektedir. İleri yaşta görülme, periferik eklem tutulumu ve servikal bölgeden başlangıç gibi atipik durumlar kadınlarda daha sık görülürken, bambu kamışı görünümünü de içeren tipik deformiteler erkeklerde daha sıktır. Hastalığın başlangıç yaşı ile klinik bulgular arasında ilişki olduğu saptanmıştır (21). Juvenil başlangıçlı AS hastalarında periferik eklem tutulumu erişkin yaşta başlayanlara göre daha sık görülmektedir (22, 23). Hastalığın erken yaşta başlaması ve erkek olmak kötü prognoz kriterleri arasında yer almaktadır (24).

### **2.2.3. Etyoloji**

AS'nin kesin etyolojisi bilinmemektedir, ancak inflamatuvar bir süreç olması, akut faz reaktanlarının artış göstermesi ve HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki hastalık oluşumunda immün sistemin rol oynadığını düşündürmektedir (25).

HLA-B27 antijeni %90 AS'li olguda gösterilmiş olsa da ülkemizde bu oranın %70 saptandığı çalışma da mevcuttur. (3). Toplumdaki HLA-B27 pozitifliği, HLA-B27 ilişkili hastalıkların oluşmasında önemli bir faktördür. Eğer toplumda HLA-B27 prevalansı düşükse, AS görülme oranı ve sıklığında önemli bir azalma görülür (26). HLA-B27, genetik yükün %60'undan sorumludur. HLA-B27'nin görevi, hücre içi proteinlerin yıkımı ile ortaya çıkan peptidleri,  $\beta$ 2-mikroglobülin ile birlikte üç moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır.

AS için en önemli predispozan gen HLA-B27 olsa da, diğer genlerin de etkili olduğunu gösteren net kanıtlar mevcuttur (27). Bazı sitokinlerin de AS etyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları IL-1, IL-17, IL-23'tür. AS ve IL-23 reseptörü (IL-23R) arasındaki ilişki İspanyol, Kanada ve İngiliz popülasyonunda gösterilmiştir (28). Lee ve ark.'nın meta-analiz çalışması Avrupa'da AS ile IL-23R polimorfizminin ilişkisini gösterirken, Chen ve ark.'nın çalışmasında doğu Asya'da bu ilişki bulunamamıştır (29).

HLA-B27 ilişkili reaktif artritler ve enterik ürogenital infeksiyonlarla ilişki iyi tanımlanmış olmasına rağmen AS'de mikroorganizmaların etkisi çok net değildir. AS'de reaktif artrit aksine hastalıktan sorumlu olabilecek belirli bir mikroorganizma saptanamamıştır. Sadece barsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak 6 aminoasit dizisi olan *Klebsiella Pneumonia* birkaç klinik ve deneysel çalışma sonucuna göre suçlanmış, ancak bu konuda da kesin sonuca ulaşılamamıştır (30). İnsanlarda uygulanan epidemiyolojik çalışmalarda genetik yatkınlığı olanlarda *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi mikroorganizmaların eklem semptomları ve entezite yol açabildiği saptanmıştır. Spondiloartropatiler içinde, enfeksiyon sonrası geliştiği bilinen hastalık reaktif artrit iken; AS için böyle bir başlangıç nadirdir. AS'de bir bakteriyel tetikleyicinin etkin olup olmadığı kesin değildir. Serumda yüksek anti-*klebsiella* antikoru, barsakta lezyonlar saptanabilir ve gaita kültüründe *klebsiella* üretilir. Hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündüren diğer bir bulgu ise AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeylerde tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) bulunmasıdır (31).

#### 2.2.4. Patogenez

Hastalık sürecinde kas iskelet sisteminde sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfisis pubis), ligamanların entezis bölgeleri, eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılar etkilenir (32). Ligamentöz yapılardan ve entezit noktalarından başlayan inflamasyonu (entesitis), kemik dokusu oluşumu ile iyileşme takip eder. Anulus fibrozus ve onu çevreleyen ligamanların kemikleşmesi ile sindesmofitler meydana gelir. Sindesmofitler AS'nin geç dönemlerinde görülen tipik bir bulgu olup vertebralardaki diski geçen yeni kemik köprüleridir. Kemikten kırık dokuya geçişin olduğu diskle vertebra arasındaki son plakta ise kronik inflamatuvar hücrelerin yer aldığı granülasyon dokusu ve yeni kemik dokusunun oluştuğu görülür.

En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemlerde görülür. Subkondral kemik plağında düzensizlik sonrası kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (pseudowidening) görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir.

AS'de klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetriktir. Sakroiliak eklem tutulumu sonrası sıklıkla lumbal bölgeden başlayıp, yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gerçekleşir. Aksiyel iskelette; apofiziyal, diskovertebral, kostovertebral eklemler ve paravertebral ligamanlar tutulur. Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında inflamasyon sonucu oluşan "osteit" ilk bulgudur. Vertebra korpusunun anterosuperior ve inferiorundaki fokal kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüme (Romanus lezyonu) sebep olur. Anulus fibrosusun yüzeysel tabakasındaki inflamasyon sonrası ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere "sindesmofit" adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşur. Sindesmofitler tipik olarak bilateral ve simetriktir. Eş zamanlı olarak inflamatuvar değişiklikler apofiziyal eklemlerde ankiloz ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna neden olur. Vertebral kolonun tam füzyonuyla "bambu kamışı" görünümü meydana gelir.

Uzun süreli AS'de mobilitede azalma sonucu spinal osteoporoz görülür (33). Hastalığın erken evresinde, anlamlı hareket kısıtlılığı gelişmeden önce, vertebrada ve

proksimal femurda kemik mineral dansitesinde önemli azalma olmaktadır. AS'deki periferik artritte sinoviyal hiperplazi, lenfoid infiltrasyon ve pannus oluşumu görülebilmekte fakat bu süreç romatoid artritte görülen aşırı miktarda sinoviyal villuslar, fibrin depolanmaları, ülserler ve plazma hücre toplamasından yoksundur. Erken lezyonlarda makrofajların ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ön plandadır. Dokularda CD4 hücreler daha baskın olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyon fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde artmış TNF- $\alpha$  görülür (34).

Sakroiliit, AS'nin erken dönemlerinde görülmekte olup, başlangıçtaki patolojik değişiklikler iliak kanatta olmaktadır. AS'nin erken dönemine ait patolojik bulgular nadirdir, ancak ilerleyen dönemlerde eklem yüzeylerinde erozyon, eklem aralığında genişleme, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprü oluşumu izlenir. Aktif inflamasyon ileri dönemde kısmen daha azalmıştır (35).

Patogeneizde HLA-B27 ilişkili mekanizmalar;

**Artritojenik peptit hipotezi:** HLAB27-peptid kompleksleri hipotezidir. Bazı bakteriyel peptidler HLA-B27 peptid komplekslerine çok benzemektedirler, bu nedenle bazen T lenfositleri aktive ederek otoreaktiviteye ve otoimmün hastalıklara neden olabilmektedirler (36).

**Yanlış katlanma hipotezi:** HLA-B27 molekülünün hatalı katlanma eğilimi tesadüfen saptanır. Hatalı katlanan proteinlerin endoplazmik retikulumda (ER) birikimi, ER fonksiyonunu bozar. ER fonksiyonlarında bozulma ER'de stres olarak adlandırılır ve bu stres IL-23 salınımını tetikleyerek, IL-17 yoluyla yine T lenfositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır (37, 38).

**Ağır zincir homodimerleri:** Beta-2-mikroglobülin içermeyen 2 ağır zincir homodimer oluşturur (39-41). Homodimer Sınıf II majör histokompatibilite kompleksi (MHC) gibi davranır. Hatalı homodimerler hücre yüzeyinde eksprese edilir. Antijen sunan hücrelerde bulunduğu, IL-17'yi üretmek için IL-23 reseptörü pozitif T hücrelerini uyarabilirler (42).

**Ankilozan Spondilit ve HLA-B27 Dışındaki Genler:** Çalışmalar HLA-B27 dışında AS gelişiminde rol oynayan başka genlerin de olduğunu tespit etmeye çalışmaktadır (43, 44). TNF-alfa, *heat shock protein-70* (HSP70), *transporter associated with antigen processing-1* (TAP1) ve *low-molecular-mass polypeptide-2* (LMP2), ERAP bu genlerden birkaçıdır (45, 46). Yine HLAB39 ve/veya HLAB60 varlığı, IL-23R-KIF21B-TBKBP1 genleri de patogeneze sayılabilir.

### 2.2.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular, hastaların %80'inde 30 yaşına kadar görülürken, % 5'inde 45 yaşından sonra gelişebilmektedir (28). Hastalığın klinik bulguları heterojen olup, kas-iskelet sistemi ve kas iskelet sistemi dışı bulgular olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

#### Kas-İskelet Sistemine Ait Bulgular

**Aksiyel tutulum:** AS hastalarında aksiyel tutulum baskın olarak görülmektedir (47). İnflamatuar bel ağrısı, AS'nin öncül ve en tipik bulgusu olup, sıklıkla sakroiliit ile birlikte sinsi başlar, bel ve kalçanın derininde hissedilir. İlk zamanlarda aralıklı hissedilse de ilerleyen zamanlarda sürekli hale gelmekte, 30 dakikadan uzun süren, en az 3 aydır devam eden sabah tutukluğu görülebilmektedir. NSAİİ kullanımına iyi yanıt verir. *The Assesment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS)'nin belirlemiş olduğu inflamatuvar bel ağrısının karakteri şu şekildedir (48):

- ❖ Başlangıç yaşı<40
- ❖ Sinsi başlangıç
- ❖ Egzersizle düzelen
- ❖ İstirahatla düzelmeyen
- ❖ Gecenin ikinci yarısında şiddetlenerek uyandıran

Ağrının sık hissedildiği bir diğer yer torakal vertebralardır. Torakal vertebra tutulumu, kostavertebral, kostasternal, manubriyosternal, sternoklavikular bileşkekelerdeki entezit göğüs ve torakal omurga ağrısına ve eklemlerdeki ankiloz da hareket kısıtlılıklarına neden olmaktadır. Hareket kısıtlılığı sebebiyle inspirasyon esnasında göğüs ekspansiyonunda azalma yani restriktif akciğer hastalığı

gelişebilmektedir. Öksürme ve hapşırma sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir. Servikal tutulum genelde geç dönemde görülmekte ancak baskın olabilmektedir. Ayrıca aksiyal tutulum nedeniyle spondilit, spondilodiskit, koksit de gelişebilmektedir. Sindesmofitler sebebiyle vertebra kare görüntüsünü almakta, ankilozun gelişmesiyle spinal esneklik ve mobilite azalmaktadır. Ayrıca dorsal kifoz artmakta, servikal ve lomber lordoz azalmakta, baş anterior tilte giderek kalıcı postüral deformitelere sebep olmaktadır.

**Periferik Artrit:** 2016 yılındaki bir meta-analizde AS hastalarının %18-58'inde periferik artrit görüldüğü bildirilmiştir (49). Yaklaşık %25 oranında kronikleşir. AS hastalarında kalça ve omuz eklemi tutulumu görülebilir. Kalça tutulumu AS'de özür lülüğü en fazla etkileyen ekstra-aksiyel tutulumlardan biri olduğundan, kalça ağrısı olan bütün hastalar kalça tutulumu yönünden incelenmelidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalça tutulumu olur ve kötü prognozla ilişkilidir. En tipik semptomu kasık ağrısı olmakla beraber uyluğa ve dize yayılan ağrı şikâyetleri de olabilir. Hastalığın genç yaşta başlaması, aksiyel ve entezal tutulum göstermesi artmış kalça eklem replasmanı ile bağlantılıdır (50). Kalça tutulumunda eroziv lezyonlar görülme bile deformite ve destrüksiyon oluşabilmektedir. Ayrıca vücut gravite merkezinin öne yer değiştirmesi sonucu dengenin sağlanabilmesi için kalçada bir miktar fleksiyon postürü gelişebilir. Omuz tutulumunda humerus başında eroziv değişiklikler, eklem aralığında daralma, eklemde ankiloz ve kronik rotator kas yırtıkları görülebilir (51). Periferik eklem tutulumu genellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit şeklindedir. Bunun dışında sternoklavikular, akromioklavikular, el bileği, ayak bileği, diz, metakarpofalangeal, metatarsofalangeal ve elin proksimal interfalangeal eklemleri de tutulabilmektedir (52).

**Entezit:** AS hastalarında görülme prevalansı %34-74 olan entezit, tendon, ligament, fasya veya eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerinde meydana gelen inflamasyondur (49). AS'ye spesifik bir bulgu olup, sinoviyal eklemleri, kartilajinöz eklemleri, sindesmosis ve eklem dışı entezisleri de içerebilmektedir. Alt ekstremitelerde daha sık izlenmektedir. En sık rastlanan entezit bölgeleri, alt ekstremitelerde patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerdir (53). Plantar fasya ve aşil tendonu entezitleri topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini göstermektedir

(54). İliyak krest ve ön göğüs duvarı diğer etkilenen bölgeler arasındadır. Ağrı hasta sabah yataktan kalkıp yürümeye başladıktan sonra farkedilir ve birkaç saat devam eder. Entezit en iyi ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile görüntülenir (55).

**Daktilit:** Daktilit parmağın tendon kılıflarının inflamasyonu nedeniyle 'sosis parmak' görüntüsünü almasıdır. El ve ayak parmaklarında, hafif kızarıklık ve deformiteler izlenir. Sinovitten farklı olarak inflamasyon sadece eklemlerde olmayıp, bütün parmaktadır; sinovit, tenosinovit, entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur. Ayırıcı bulgulardan biri olan daktilitin, AS hastalarında görülme prevalansının % 6-8 arasında olduğu bildirilmiştir (49).

**Psöriazis:** AS'li hastalarda %10 sıklığında görülebilir (56). Eğer AS'ye eşlik ediyorsa; periferik eklem tutulumu daha sık izlenir ve psöriazisin eşlik etmediği vakalara kıyasla hastalık daha ağır seyreder (57).

**Osteoporoz ve Vertebral Kırıklar:** AS hastalarında immobilité, inflamatuvar ajan ve sitokinler, genetik ve kullanılan ilaç tedavileri nedeniyle kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı yaygın osteoporoz görülebilmektedir (58). Osteoporoz en sık omurgada görülmekte olup, hastalığın erken aşamalarından itibaren oluşmaktadır. Sindesmotitler ve osteoporoz nedeniyle omurgada rijidite gelişmekte ve kırıklara sebep olabilmektedir. Hastalığın ileri aşamalarında görülen vertebral kırıklar nedeniyle hiperkifoz gelişiminin yanında spinal kord yaralanması gibi nörolojik bulgularla da karşılaşılabilir (59). Osteoporoz hastalık aktivitesiyle ilişkili iken, vertebral kırıklar hastalığın yapısal şiddetiyle ilişkilidir.

Tüm bu bulgular egzersizin önemini vurgulamaktadır. Yapılacak egzersizlerin düzgün duruşu sağlayan, kasların düzgün çekiş açılarında çalışmasını sağlayacak şekilde olması gerekir. Bu yönüyle klinik pilates egzersizleri son yıllarda AS'li hastalar için de önerilmektedir (60).

### **Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulum Bulguları**

**Sistemik Bulgular:** AS'de en önemli sistemik bulgular; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş ve yaşam kalitesinde azalmadır. Özellikle erken başlangıçlı hastalıkta

sistemik bulgular daha fazla görülürken, kişinin günlük yaşam aktiviteleri de daha fazla etkilenmektedir (61).

**Göz tutulumu:** Akut anterior üveit (akut iritis veya iridosiklit) en sık görülen iskelet sistemi dışı bulgudur ve AS'li hastaların yaklaşık %25-30'unda saptanır. %1 oranında hastalık akut anterior üveit şeklinde başlar. İnsidans HLAB27 pozitif hastalarda daha sıktır (62). Üveit gelişme ihtimalinin periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir (63). Her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir ve tekrarlayıcı özelliğe sahiptir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir (64). Başlangıç akut olup, ağrı, lakrimasyon artışı, fotofobi ve bulanık görme gibi semptomlar izlenir. Sıklıkla tek taraflıdır. Tedaviyle ataklar genellikle kısa sürede kontrol edilirken, yaklaşık hastaların 1/3'ü birden fazla atak geçirir. En önemli komplikasyonu sineşidir. Komplikasyonları sebebiyle erken tanı konması ve uygun tedavi edilmesi önemlidir.

**Kardiyak tutulum:** Kardiyak tutulum klinik olarak sessizdir ve komplikasyonlar genellikle uzun yıllar içerisinde meydana gelir. AS'de görülen kardiyak bozukluklar aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozukluklarıdır. En sık görülen kardiyak komplikasyonlar atrioventriküler ve interventriküler iletim bozukluklarıdır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık açısından muhtemel artmış bir risk söz konusudur (65). HLA-B27 aleli pozitif hastalarda kardiyak komplikasyonlar negatif hastalara göre daha sık olabilmektedir. Geç dönemde ortaya çıkar ve hastalarda %9 oranında görülür (66).

**Pulmoner tutulum:** Akciğer tutulumu %1'den daha az ve asemptomatik görülür. En sık tutulum; apikal lopta fibrozis ve plevral kalınlaşmadır. Öksürük ve nefes darlığı, nadiren de hemoptizi diğer klinik bulgulardır (67). Bu semptomlar tüberkülozu düşündürülebilir. Apikal lob fibrozisi genellikle asemptomatik olup, on beş yıldan daha uzun hastalık maruziyeti sonrasında görülür ve nadiren hastalığın ilk bulgusudur (61). Apikal fibrozise erkeklerde daha sık rastlanır. Asemptomatik bir klinik göstermesine rağmen sekonder süper enfeksiyon gelişmesi sonrasında hastalar semptomatik hale gelebilirler. Vakaların üçte birinde kavite gelişir ve kaviteelerde Aspergillus miçetoması oluşabilir. Diğer bir pulmoner tutulum paterni olan restriktif akciğer hastalığı, torakal ankiloz ve kostovertebral eklemlerin füzyonu sonucu



görülmektedir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (HRCT) direk grafiye nazaran çok daha fazla pulmoner anomali saptanabilir. Yapılan bir çalışmada 26 AS hastasının 19'unda HRCT'de akciğer tutulumu görülürken, sadece dördünde direk grafi bulguları saptanmıştır. HRCT'de en sık görülen bulgular bronşial kalınlaşma ve lineer opasitelerdir (68).

**Renal Tutulum: 1. İmmünoglobulin A (IgA) Nefropatisi:** AS'de en sık görülen glomerulonefrit formudur. AS'de mikroskopik hematüri sıklığı %35'e yakın olup, bunların sadece %0.25-5'inde biyopsi ile IgA nefropatisi bildirilmiştir (69). Renal bozukluğu olan veya olmayan, hematüri ve proteinürisi olan hastalarda göz önünde tutulmalıdır.

**2. Amiloidoz:** Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüriyle seyreden ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz %1- 3 oranında izlenir. AS'li hastalarda mortalitenin yaklaşık %12'sinden amiloidoz sorumlu bulunmuştur (70).

**3. Analjezik Nefropatisi:** Analjezikler prostoglandin sentezini inhibe ederek renal arterlerde vazokonstriksiyona yol açıp akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit ve renal papiller nekroza neden olabilirler. Analjezik nefropatisi genellikle yaşlı hastalarda görülür (71). Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlara bağlı da nefropati görülebilir (72).

AS'li hastalarda böbrek taşı sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcut olup, hastalık süresi ile ilişkilendirilmiştir (73).

**Nörolojik tutulum:** Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi sebeplerle basıya sekonder nörolojik komplikasyonlar olabilir. Vertebra kırıkları travmaya bağlı olarak ankilozlu omurgadan kaynaklanır ve bu oran %15 civarındadır. Kırıklar genellikle servikal bölgede gelişip, tetraplejiye neden olabilir. En yaygın kırık yerleri C5-C6 ve C6-C7 düzeyleridir. Lomber omurga kırıkları nadirdir. Servikotorasik ve torakolomber bileşkede ise stres kırıkları meydana gelebilir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG ile gizli kırıklar tespit edilebilir. Spinal kord basısı ile veya bası bulgusu olmaksızın oksipital ağrı olur. Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastalarda %2 oranında görülür. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek ama ciddi ve geç dönem

kompliksiyonudur (74). AS hastalarında servikal omurganın solid hale gelmesi kranioservikal bileşkede yoğun bir stres yaratabilir. Buna ek olarak, transvers ligamandaki veya kemik yapışma yerlerindeki inflamasyon atlantoaksiyal subluksasyon veya dislokasyona neden olabilir. Spontan atlantoaksiyal subluksasyon, oksipital ağrı ve/veya medulla spinalis bası bulguları ile birlikte olabilir. Paresteziler, hiperrefleksi ve posterior omurganın disfonksiyonu ciddi disabilite göstergesidir (75).

**Gastrointestinal Tutulum:** AS'li hastaların %50-60'ında terminal ileum ve proksimal kolonunda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar histolojik incelemede saptanabilir (76). Kronik AS'li 123 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %26'sında Crohn hastalığına benzer ileokolonoskopik inflamasyon bulgularına rastlanılmıştır. Histolojik olarak inflamasyon saptanan olgulardan çok az bir kısmı ilerleyerek klinik bulgu veren inflamatuvar barsak hastalığı oluşturur. AS'li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı izlenir, inflamatuvar barsak hastalığı olanların ise %4-10'unda eşlik eden AS bulguları vardır (56, 77). Çoğunlukla da Crohn hastalığı görülür (78).

**Osteoporoz:** Uzun süreli AS hastalarının yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni olduğu bilinmektedir. Yoğun sindesmoit oluşumunun kemik mineral yoğunluğu ölçümünün sahte yüksek çıkmasına sebep olması nedeniyle dual-enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) yerine BT önerilmektedir. AS'de osteoporozun sebebi, azalmış fiziksel aktivite ve azalmış mobilitenin gösterilmesine ilaveten histolojik incelemelerde osteoklast/osteoblast dengesizliği olduğu dikkati çekmektedir (64).

**Psikososyal bulgular:** AS'li kadınların %81'i, erkeklerin %50'sinde uyku bozukluğu bilinmektedir. Uyku bozukluğu, hastalığın aktif olduğu dönemde gece boyu süren ağrılarla yakından ilişkili bulunmuştur. Yaklaşık 1/3 oranında major depresyon bulguları rapor edilmiştir. Kadınlarda depresyon daha sık görülmüştür (79).

**2.2.6. Fizik Muayene Bulguları:** Erken tanı için ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılmalıdır. Fizik muayenenin ilk patolojik bulgusu sakroiliak ekleme ağrı ve hassasiyettir. Lomber lordozda düzleşme ve lomber omurga hareketlerinde her yöne doğru tutukluk vardır (79). Özellikle omuz ve kalça eklemlerinde eklem hareket açıklığı iyi değerlendirilmelidir. Kalçanın değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe

kullanılabilir (80). Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler sakroiliak kompresyon, Faber ve Ganslen testleridir. Sakroiliak kompresyon testi, supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır. Faber testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak ekleme ağrı meydana gelir. Ganslen testinde sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona getirilir, ağrı olursa test pozitifdir (80). Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde, birçok ölçüm metodu mevcut, ancak birçoğunun hata payı yüksek ve uygulaması güç olduğundan, seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması önerilmektedir. Schober testi ile lomber fleksiyon değerlendirilir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimum fleksiyon yapar ve minimum 5cm'lik bir artış beklenir. Modifiye Schober testinde lumbal 5. omurganın 10cm üzeri ve 5cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır. Lumbal lateral fleksiyonun ölçümü ve parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir (80). Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar ve özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Atlantoaksiyal eklem subluksasyon riski romatoid artritinden daha fazla orandadır. Anterior veya vertikal yönde olabilir (81). Oksiput-duvar mesafesi ölçümüyle servikal tutulum değerlendirilir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Servikal rotasyonun ölçülmesi ise klinik açıdan önemlidir. Lateral servikal fleksiyon tragus akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür (81). Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı göğüs ekspansiyonunda azalma görülür. Kadında meme altından, erkekte 4. interkostal mesafeden ölçülür. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında ölçülür. Normal değerler yaş ve cinse göre değişmekle beraber, genç erişkinlerde 5cm'nin altı patolojik olarak kabul edilmektedir (81). Spinal mobilite konusunda yeterli fikir veren Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index'inde (BASMI) kullanılan ölçümler servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye Schober ve intermalleolar mesafedir. Kısa sürede uygulanabilirliği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (81). Entezitlerin muayenesinde iskiyal tuberosite, büyük

trokanter, spinöz proçesler, kostokondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, aşil tendonu ve plantar fasya palpe edilmelidir (82). Postür analizi yapılmalıdır. Sıklıkla lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum sebebiyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir (76). Hastalarda genellikle spinal deformite 10 yıl içinde gelişmeye başlar (83).

**2.2.7. Laboratuvar Bulguları:** AS için tanısal olan rutin biyokimyasal test yoktur. Laboratuvar bulguları spesifik olmayıp ya tanıyı desteklemeye ya da hastalık aktivitesinin takip edilmesine yardımcı olurlar (84). Hastaların %75'inde özellikle aktivasyon dönemlerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) artmıştır. Ancak normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. AS'de akut faz reaktanları ile hastalık aktivitesi arasında zayıf bir ilişki mevcuttur (85). Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış olup, genellikle akut faz reaktanları ile koreledir (85). Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Beraberinde başka bir hastalık yoksa Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikor (ANA) büyük ölçüde negatiftir. İnflamasyon derecesiyle ilişkili trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi izlenebilir (85). Bazı hastalarda kreatinin kinaz ve alkalin fosfataz seviyelerinde hafif yükselme izlenebilir ancak önemi bilinmemektedir. AS'de periferik eklemlerin sinoviyal sıvısının inflamasyonu nonspesifiktir. Renal tutulum yoksa, böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.

HLA-B27 pozitifliği, AS'li hastaların %90 veya daha fazlasında bilinse de, ülkemizde bu oranın %70 olarak saptandığı çalışma da mevcuttur (3). Akut anterior üveit olanlarda bu oran artış gösterebilir (27). Erken AS için HLA-B27 önemli bir faktördür. Beyaz ırkta HLA-B27 subtiplerine bakmaya gerek yokken, Çinli hastalarda subtiplerin bakılması gerekir, çünkü bu ırkta görülen HLA-B2706 gibi bazı subtipler hastalıkla ilişkili değildir (27). HLA-B27 rutin bir tanısal test olarak kabul edilmemektedir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü durumlarda yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı göz önüne alınırsa HLA-B27 testinin tanısal

amaçla kullanılmasının gerekli olmadığı anlaşılabilir (80). Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına sekonder vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (86).

**2.2.8. Radyolojik Bulgular:** Ankilozan Spondilit tanısında konvansiyonel radyografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılır. Ayrıca konvansiyonel tomografi, kemik sintigrafisi ve ultrasonografi bazı gerekli durumlarda kullanılmaktadır (33).

**Direkt Radyografiler:** Direkt radyografilerin yaygınlığı, ucuz olması ve uygulama tekniğinin basitliği, AS düşünülen hastalarda sakroiliak ve aksiyel tutulumu araştırmak amacıyla ilk başvuru radyolojik tetkik olmasını sağlamaktadır. Aksiyel AS için anteroposterior pelvis grafisiyle birlikte, lateral torakolomber bileşkeyi de kapsayan anteroposterior ve lateral lomber grafileri gerekir. Özellikle ilerleyen hastalıkta görülen yeni kemik oluşumu, entezitlerin neden olduğu periost reaksiyonları ve kortikal düzensizlikler, iyileşme dönemlerinde veya reaktif oluşan subkondral skleroz radyografik yöntemlerle gösterilebilen değişikliklerdir (87). Sakroiliak eklemler radyografik açıdan ilk değişikliklerin görüldüğü eklemdir ve genellikle hastalığın birinci dekadının sonlarına doğru ortaya çıkarlar (67). Direkt radyografide sakroiliak eklem bulguları New York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilmektedir (88) (Tablo 2.1). Modifiye New York kriterlerine göre hastaların AS olarak sınıflandırılabilmesi için direkt radyografide sakroiliitin gösterilmesi zorunludur (89). Direkt radyografilerin en büyük eksikliği, sakroiliitin erken evrelerinde saptanan inflamasyonu ve kemik iliği ödemi gösterememesidir. Düşük sensitivite nedeniyle romatoloji pratiğinde, özellikle de erken AS'li hastalarda bu kriterler kullanışlı değildir. Bu sebeple hastalık semptomlarının başlangıcı ile radyolojik sakroiliit arasında uzun yıllar geçmekte ve hastalar geç tanı almaktadır (90). İnflamatuar bel ağrısı olup başlangıç sakroiliak eklem grafileri normal olan 88 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada 5 yıl sonra olguların %36'sında, 10 yıl sonra ise %59'unda radyografik sakroiliit geliştiği gösterilmiştir (91). İnflamatuar bel ağrısı olan bir hastada standart radyografilerle bilateral sakroiliit gösterilmişse AS tanısı için ileri görüntüleme teknikleri yapılmasına gerek yoktur. Ancak AS düşünülen bir

hastada rutin radyografler normal veya şüpheli ise o zaman sakroiliak eklemlerin mümkünse MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir (90).

**Tablo 2.1.** New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin evrelendirilmesi.

<b>Evre</b>	<b>Radyografik Bulgu</b>
<b>Evre 0:</b>	Normal, eklem yüzeyleri net olarak seçilir
<b>Evre 1:</b>	Şüpheli değişiklikler, evre 2 sayılan değişikliklerin olup olmadığı konusunda kararsız
<b>Evre 2:</b>	Eklem yüzeyleri net seçilemez, eklem bulanıklaşmıştır, küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı vardır, eklem aralığında daralma görülebilir.
<b>Evre 3:</b>	Eklem her iki yüzünde belirgin skleroz ve daha büyük erozyonlar, eklem aralığında daralma ve yer yer kemik köprüleşmeler
<b>Evre 4:</b>	Total ankiloz

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** 1990 yılının başından itibaren MRG'nin sakroiliit tanısında etkinliği geniş olarak araştırılmıştır. MRG'nin yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması erken dönem inflamasyonu daha net değerlendirilmesini ve kemik iliği, kıkırdak, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviyayı ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlar (92). Tüm vücut dokularının multiplanar görüntülenmesi, kontrast madde yardımıyla inflame doku ve komşu oluşumların gösterilmesi ve bazen spektroskopik veya difüzyon MRG ile kantitatif değerlerin elde edilebilmesi gibi birçok avantajı vardır. Anatomik yapılar T1 sekanslarda daha iyi seçilirken, inflamatuvar lezyonlar suya duyarlı olan sekanslarda (T2 yağ baskılı veya STIR) daha iyi seçilebilmektedir. Aktif inflamatuvar lezyonlar olarak tanımlanan değişikliklerin en önemlisi kemik iliği ödemi veya osteittir. Bu değişiklik her ne kadar başka hastalıklarda da saptansa da aktif sakroiliit için oldukça önemli bir bulgudur. Kemik iliği ödemi yapısal hasarlarla (erozyonlar, subkondral skleroz gibi) birlikte görülebilmektedir (87). Yapılan birçok çalışmada sakroiliit tanısı koymada MRG'nin konvansiyonel radyograflere, kemik sintigrafisine ve BT'ye üstünlüğü kanıtlanmıştır (87).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Bilgisayarlı tomografinin sakroiliit tanısında direkt radyografilerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (93). Düz grafileri normal olan MRG'nin kontrendike olduğu hastalar BT ile sakroiliit açısından değerlendirilebilirler. Sakroiliak eklemden inflamasyona sekonder gelişen erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu gibi yapısal kemik değişikliklerini belirlemede oldukça etkilidir. BT eklemlerin yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG'den daha başarılıdır ancak eklem kırıkdağını, inflamasyonu ve ödemi değerlendirmede yetersizdir (94). BT ile erozyonlar gibi özellikle kronik değişiklikler saptanmaktadır. BT'nin konvansiyonel radyografilere göre daha fazla radyasyon riski taşıması, yüksek maliyetli olması ve uzun zaman alması gibi nedenlerle sakroiliit tanısı için ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi değildir (95).

**Kemik Sintigrafisi:** Kemik sintigrafisi sakroiliak patolojilerin değerlendirmesinde yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Radyografilerde görülmeyen hiperemi ve inflamasyonu göstermek için kullanılabilir (96). Bu teknik intravenöz verilen <sup>99m</sup>Tc-metilen difosfatın artmış kan akımı ve kemik döngüsü olan bölgede yoğunlaşması prensibine dayanır. Fakat bu bulgu inflamasyona spesifik değildir. Metabolik ve neoplastik sebeplere bağlı da artış izlenebilir. Spesifik olmaması ve yüksek radyasyon riski nedeniyle günümüzde sakroiliit tanısında kemik sintigrafisi tercih edilmemektedir (97).

**Ultrasonografi:** Son yıllarda ultrasonografi AS tanısında ve takibinde yer almaya başlamıştır. Ultrasonografi ve Power Doppler ultrasonografi erken yumuşak doku inflamasyonunu göstermede çok başarılıdır. Ucuz, ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarıdır (96). Sakroiliitte periferik entezite göre sensitivitesi daha yüksek saptanmıştır (48).

**Omurganın Görüntülenmesi:** AS seyirinde görülen spinal tutulum yerleri diskovertebral bileşkeler, faset eklemler, posterior spinal ligamanlar, kostavertebral eklemler ve atlanto-aksiyal eklemler olarak sıralanabilir. BT ve MRG omurganın ayrıntılı incelemesinde çok iyi olsa da ilk tercih direkt radyografiler olmalıdır (87). Spinal kolon tutulumu sıklıkla lumbosakral veya torakolomber bileşkede başlayıp zamanla bütün spinal kolona yayılırken, kadınlarda spinal tutulum servikal

vertebradan başlayabilir. Spinal tutulumun şiddeti erkeklerde daha ağırdır (98). AS'de radyografik spinal bulgular geç dönemde belirgin hale geldiğinden AS ve SpA sınıflandırma kriterlerine dahil edilmemiştir. Ancak AS hastalarının %3-5'inde sakroiliak eklemlerde açık bir patoloji olmadan spinal tutulumu ait bulgulara rastlanabilir (87) (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Ankilozan Spondilit seyrinde direk grafide görülebilecek radyolojik bulgular.

Sakroiliit
Vertebral kareleşme
Spondilitis anterior (Romanus lezyonu)
Marjinal vertebral skleroz (shiny corner=parlayan köşe)
Spondilodiskit (Anderson lezyonu)
Faset eklem kapsülü ve spinal ligamentlerin ossifikasyonu
Sindesmofitler
Bambu omurga görünümü (Bamboo spine)
Tren rayı görünümü
Vertebral osteopeni ve fraktürler
İntervertebral disklerde kalsifikasyon

### 2.2.9. Sınıflama Kriterleri

Ankilozan spondilitin tanısı diğer birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak konulur. Ailede benzer hastalık olması, inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluğu olan adölesan ve orta yaş grubunda AS tanısı mutlaka akla gelmelidir. Hastalık, başka bir ilişkili hastalık yoksa “birincil” veya “idiyopatik”, psöriyazis veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili ise ikincildir. Günlük pratikte olası AS tanısı radyolojik olarak



sakroiliit varlığıyla desteklenmektedir. AS için ilk olarak 1961 yılında Roma sınıflama kriterleri (Tablo 2.3) ve takiben 1966 yılında New York sınıflama kriterleri (Tablo 2.4) geliştirilmiş olup, daha sonrasında bu tanı kriterlerinin seçiciliğini ve duyarlılığını artırmak için çeşitli revizyonlar yapılmıştır. İlk revizyon ile 1984 yılında günümüzde halen yaygın olarak kullanılmakta olan Modifiye New York sınıflama kriterleri (Tablo 2.5) geliştirilmiştir (56). Non-radyografik aksiyal spondiloartrit terimi ise direk radyografi ile sakroiliit bulguları gösterilemeyen, dolayısıyla ankilozan spondilit için modifiye New York kriterlerini karşılayamayan, ancak MRG ile kemik iliği ödemi (aktif sakroiliit) saptanabilen SpA olgularını ifade eder. Bu olguların tamamında değil, sadece bir kısmında ilerde radyografik sakroiliit, yani klasik AS gelişmektedir (99).

**Tablo 2.3.** Roma tanı kriterleri (1961).

**Klinik kriterler**

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

**Radyolojik kriterler**

6. AS'e özgü bilateral sakroiliak değişiklikleri gösteren direk grafi

**Kesin tanı:**

1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroiliit veya
2. En az dört klinik kriter

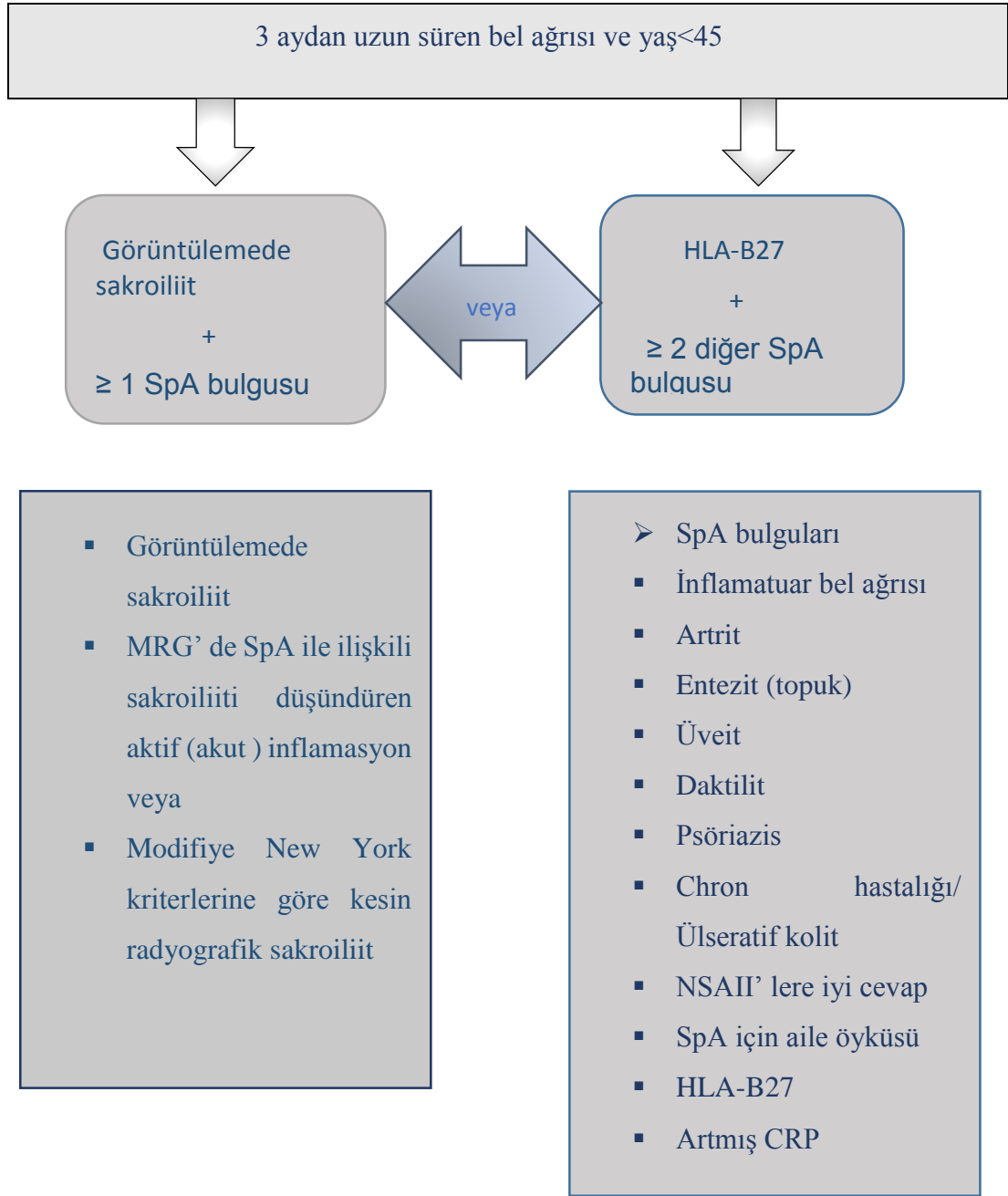
**Tablo 2.4.** New York sınıflama kriterleri (1966).

<p><b>Klinik kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Lomber omurgada her üç düzlemde hareket kısıtlılığı: öne fleksiyon, yana fleksiyon ve ekstansiyon</li><li>2. Dorsolomber bileşkede ya da lomber omurgada ağrı</li><li>3. Dördüncü interkostal aralık düzeyinde ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm ya da daha az olacak biçimde kısıtlanması</li></ol> <p><b>Radyografik derecelendirme</b></p> <p>Normal, 0; şüpheli, 1; minimal sakroiliit, 2; orta şiddette sakroiliit, 3; ankiloz, 4</p> <p><b>Kesin tanı</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3. ya da 4. derece sakroiliit</li><li>2. Klinik kriter 1 veya klinik kriter 2 ve 3'ün her ikisi birlikte unilateral 3. ya da 4. derece sakroiliit veya bilateral 2. derece sakroiliit</li></ol> <p><b>Olası tanı</b></p> <p>Klinik kriter olmadan bilateral 3. veya 4. derece sakroiliit</p>
---

**Tablo 2.5.** Modifiye New York kriterleri (1984).

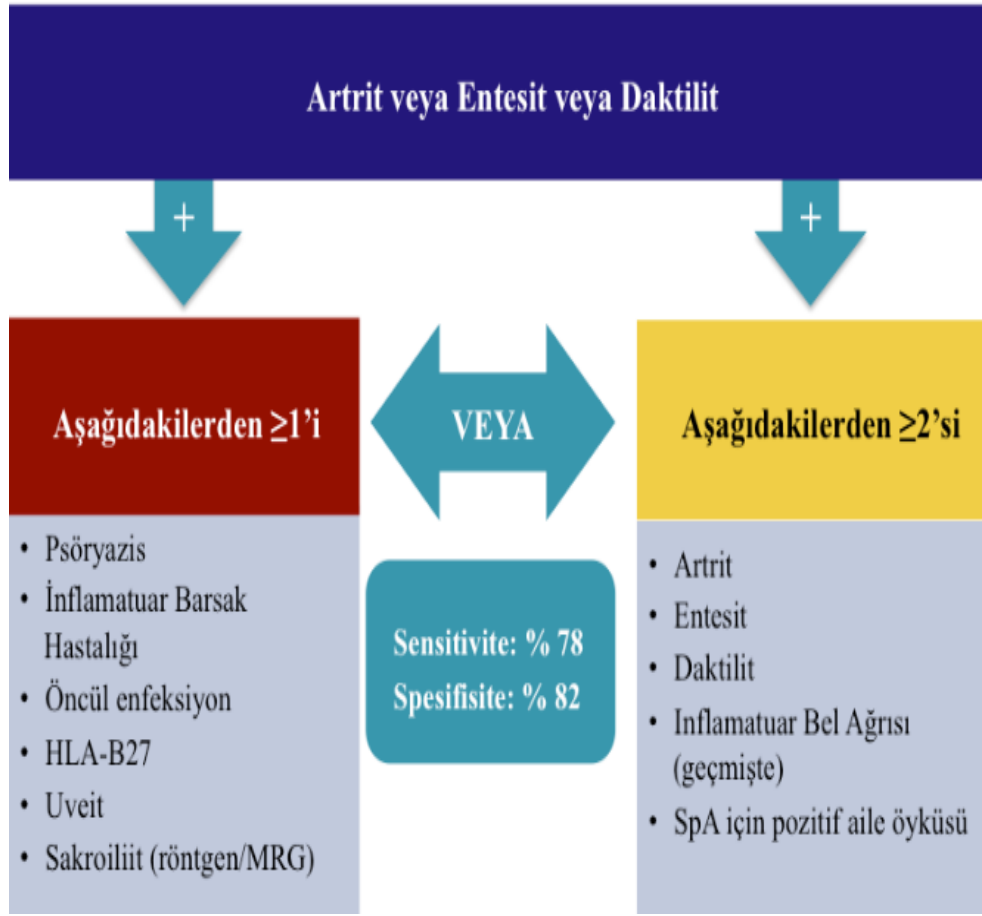
<p><b>Klinik kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzeliip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı</li> <li>2. Lomber omurganın sagital ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı</li> <li>3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması</li> </ol> <p><b>Radyolojik kriterler</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 2-4. derece bilateral sakroiliit</li> <li>5. 3-4. derece unilateral sakroiliit</li> </ol> <p><b>Kesin tanı:</b> Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral 3-4. derece veya bilateral 2-4. derece sakroiliit.</p> <p><b>Olası tanı:</b> Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter</p>
---

ASAS bir dizi tartışma ve değerlendirme sonrasında 2009 yılında aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterlerini oluşturmuştur (Şekil 2.1) (100). 2011 yılında ise sadece periferik tutulumlu SpA'lı hastalar için periferik spondiloartrit sınıflama kriterlerini oluşturmuştur (Şekil 2.2) (14). Son olarak yine 2011 yılında hem aksiyel hem periferik SpA grubunun bir arada bulunduğu spondiloartritler için ASAS sınıflama kriterlerini oluşturmuştur (Şekil 2.3) (14).



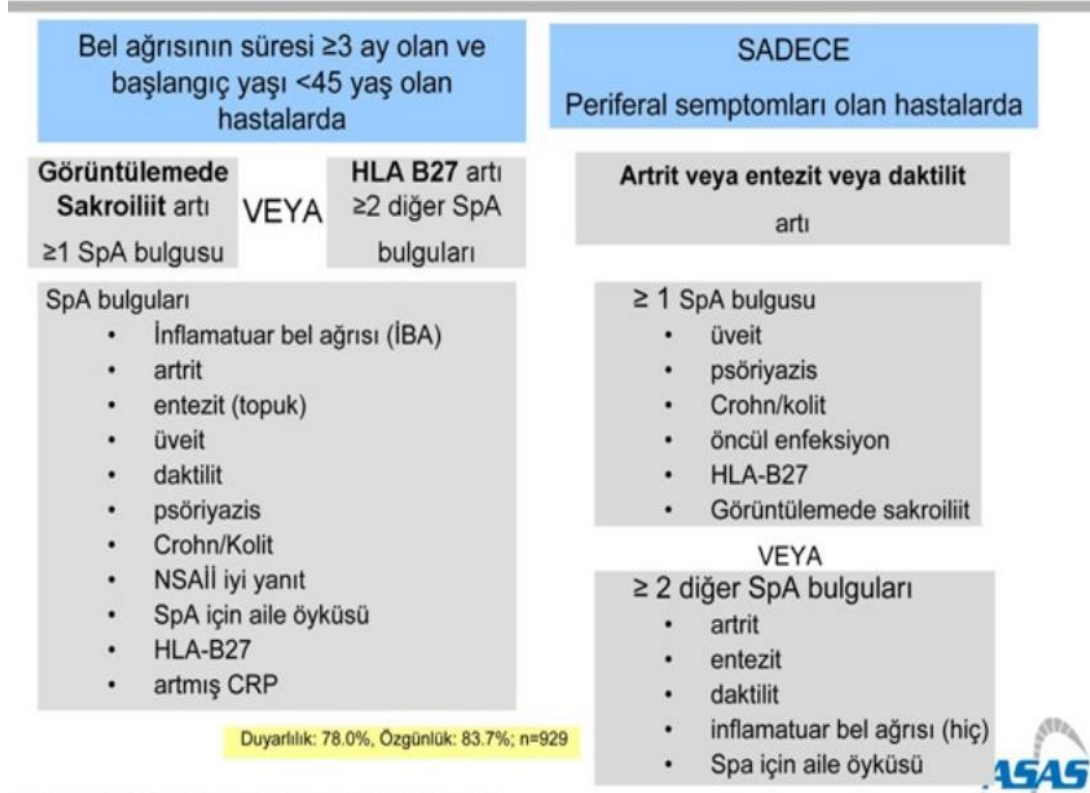
**Şekil 2.1.** Aksiyel spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri (2009) (100).

ASAS aksiyel spondiloartrit kriterlerinin duyarlılığı %82,9, özgünlüğü ise %84,4 saptanmıştır. Bu kriterler oldukça basit ve uygulama kolaylığı vardı ve günlük klinik pratikte taramaya yönelik kolayca akılda tutulabilir bir şekilde önerilmiştir (48).



**Şekil 2.2.** Periferik spondiloartrit için ASAS sınıflama kriterleri (2011) (14).

## Spondiloartritler için (SpA) ASAS Sınıflama Kriterleri



Şekil 2.3. Spondiloartritler için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri (2011) (14).

### 2.2.10. Tedavi

Tüm romatizmal hastalıklarda tedavinin temelini, erken ve doğru teşhis ile etkili hasta eğitimi oluşturur. Bu durum, AS için diğer romatizmal hastalıklardan çok daha fazla önem arz eder. AS tanısı konar konmaz hastalık hakkında bilgi verilmeli ve hastaya uygun yaşam şekli kazandırılmalıdır. Hasta uyumu tedavinin uzun döneminde başarısı için en gerekli ve en önemli faktördür (101).

AS tedavisi; semptom ve bulgular, hastalık aktivitesi ve şiddeti, işlevsel durum, deformiteler, genel sağlık durumu, eşlik eden komorbiditeler ve hastanın isteklerine bağlı olarak yani bireye göre düzenlenmelidir. En uygun tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin kombinasyonudur. Semptomlara, hastalığın şiddetine ve ilaç tedavisine göre uygun izlem de önemlidir (102). ASAS ve *Annual European Congress of Rheumatology* (EULAR) 2006'da AS'nin tedavisi için bilimsel kanıt ve

uzman görüşlerine dayanan 10 anahtar öneri yayınlamıştır. 2011 yılında da bu önerilerin 2010'da güncellenmiş hali yayımlanmıştır (98).

### **AS tedavisinde ASAS/EULAR 2010 güncellenmiş önerileri:**

**1. Genel tedavi:** AS tedavisi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyel, periferik, entezial, eklem dışı semptom ve belirtiler), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgulara ve prognostik belirleyicilere, hastalık aktivitesine/inflamasyona, ağrıya, fonksiyona, dizabiliteye, engelliliğe, yapısal hasara, kalça tutulumuna, spinal deformitelere, genel klinik duruma (yaş, cinsiyet, komorbidite, eş zamanlı tedavi, hastanın istekleri ve beklentileri) göre uyarlanmalıdır.

**2. Hastalık takibi:** AS'li hastalarda hastalığın takibi ASAS çekirdek setinde olduğu gibi tüm klinik gösterime göre hasta öyküsünü (örneğin anketler), klinik parametreleri, laboratuvar testlerini ve görüntüleme metodlarını kapsamalıdır.

**3. Farmakolojik olmayan tedavi:** AS'li hastaların farmakolojik olmayan tedavilerinin köşe taşı eğitim ve düzenli egzersizdir.

**4. Eklem dışı tutulum ve komorbidite:** Psöriazis, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi sıklıkla gözlenen eklem dışı tutulumlar her biri kendi alanında uzman ile işbirliği içinde tedavi edilmelidir. Romatolog kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz risk artışının da farkında olmalıdır.

**5. NSAİİ:** NSAİİ ağrısı ve tutukluluğu olan AS'li hastalarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilir. NSAİİ ile devamlı tedavi; sürekli aktif ve semptomatik hastalığı olan hastalarda tercih edilmelidir. NSAİİ reçete edildiğinde kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal risk göz önüne alınmalıdır.

**6. Parasetamol ve opioidler:** NSAİİ'nin başarısız olduğu, kontrendike olduğu ve/veya zayıf tolere edildiği hastalarda ağrı kontrolü için başvurulabilir.

**7. Kortikosteroidler:** Muskuloskeletal inflamasyona lokal olarak doğrudan kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanımı kanıtlanmamıştır.

**8.** Aksiyel hastalığı tedavi etmede salazoprin ve metotreksat dahil hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) yararını gösteren kanıt yoktur. Periferik artriti olan hastalarda salazoprin düşünülebilir.

**9. Anti-TNF tedavi:** ASAS tavsiyelerine göre diğer tedavilerin başarısız olduğu ve sürekli yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara verilmelidir. Aksiyel hastalığı olan kişilerde anti-TNF tedavinin öncesinde veya eş zamanlı DMARD'ların zorunlu kullanımı için kanıt yoktur. Eklem/entezit ve aksiyel tutulumda değişik TNF inhibitörü ile farklı etkinlik sağladığını destekleyen kanıt yoktur, fakat inflamatuvar barsak hastalığı varlığında gastrointestinal etkinliği olan tercih edilmelidir. Cevapsızlık olan hastalarda ikinci TNF inhibitörüne geçiş yapmak yararlı olabilir.

**10. Cerrahi:** Eklem replasmanı; refrakter ağrısı ve dizabilitesi olan, ileri evre kalça tutulumuna ait radyografik kanıtı olan hastalarda genç olsalar bile dikkate alınmalıdır. Spinal düzeltme osteotomisi şiddetli sakatlığa yol açan deformitesi olan hastalara düşünülebilir. Akut vertebral fraktürü olan AS'li hastalar spinal cerraha konsülte edilebilir.

**11. Hastalık seyrinde değişiklik:** Eğer hastalık seyrinde anlamlı bir değişiklik olduysa; inflamasyondan farklı sebepler (spinal fraktür gibi) düşünülmeli ve görüntülemeyi de içeren uygun değerlendirme yapılmalıdır.

### **Nonfarmakolojik tedavi**

**Yaşam tarzı değişiklikleri:** Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil mevcuttur. Sigara kullanımının AS'de erken başlangıçlı inflamatuvar bel ağrısı, yüksek hastalık aktivitesi, MRG'de artmış aksiyel inflamasyon, MRG ve radyografide artmış yapısal hasar, kötü yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Sigara bırakmanın yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar olsa da bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

**Fiziksel Tedavi ve Rehabilitasyon:** AS tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur. Bu tedavinin ana amaçları; çeşitli fonksiyonları yeniden kazanmak, deformiteleri önlemek, normal postürü korumak, kas kuvvetini korumak, arttırmak ve



kontraktür gelişimini önlemek, osteoporozu önlemek, göğüs ekspansiyonunu koruyarak, solunum kapasitesini arttırmaktır (104).

### **Farmakolojik Tedavi**

**Non-Steroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ):** NSAİİ'ler AS'li hastalarda oldukça etkilidir. NSAİİ'lere cevapsızlık kötü prognozu gösterir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'nin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir (105). NSAİİ AS'li hastalarda ağrı ve tutukluğun tedavisinde ilk sıra tedavi olarak önerilmektedir. NSAİİ ile devamlı tedavi persistan aktif ve semptomatik hastalığı olanlarda önerilmektedir.

**Kortikosteroidler:** AS'de sakroiliak eklemler, periferik eklemler ve entezal bölgeler gibi inflamasyon olan bölgeye lokal enjeksiyonlar yapılabilir. Sistemik glukokortikoidlerin aksiyel hastalıkta işe yaradığını gösteren yeterli kanıt yoktur (98).

**Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD):** Konvansiyonel ve biyolojik tedaviler olmak üzere ikiye ayrılır.

#### **a)Konvansiyonel tedaviler**

**Metotreksat (MTX):** MTX ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır ve kullanılmasını destekleyecek olumlu sonuçlar bulunmamaktadır (98). Ankiroz an spondilitte MTX kullanımıyla ilgili bir sistematik bir derleme, inflamatuvar bel ağrısı üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmadığını ve periferik eklem hastalığı ile ilgili yetersiz kanıt bulunduğunu göstermiştir. Bu ilaçla ilgili AS'li hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışma oral MTX'ın (7,5 mg/hafta) spondilit üzerine anlamlı etkisini göstermede başarısız olmuş, ancak periferik artritte biraz gelişme kaydedilmiştir (106).

**Sülfasalazin (SLZ):** En çok kullanılan DMARD'lardan birisi SLZ'dir. SLZ, 5-amino salisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen bir sentetik ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SLZ'de antiromatizmal etkinin sülfapiridin, antiinflatuar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (107). Çoğu çalışma; periferik AS tedavisinde ve anterior üveiti

önlemede SLZ'in bir miktar etkinliği olduğunu desteklemektedir (98). Periferik AS'de günlük 2-3 gr dozunun spinal semptomlarda etkili ancak entezitte etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar vardır (108).

### **b) Biyolojik tedaviler**

Romatolojik hastalıkların etyopatogenezleri daha iyi öğrenildikçe sitokin bazlı spesifik tedaviler gündeme gelmiştir. AS'de ilk sırada biyolojik ajanlar arasından TNF- $\alpha$ 'yı hedef alan anti-TNF tedavisi almaktadır. Bu grup ilaçlar içinde;

**1. Etanercept:** Etanercept, TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan ve onu inaktive eden IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir.

**2. İnfliximab:** İnfliximab kimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikordur.

**3. Adalimumab:** Tamamen klonlanmış, insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNF- $\alpha$ 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affinite de bağlanarak TNF- $\alpha$ 'nın reseptörleriyle etkileşmesini önler ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilir.

**4. Golimumab:** Golimumab çözünebilir (solubl) ve membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan human IgG1 monoklonal antikorudur.

**5. Sertolizumab:** Sertolizumab pegol, tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilmiştir. Diğer monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorlarından farklı olarak IgG1 Fc parçası içermemektedir.

### **Anti-TNF- $\alpha$ dışı biyolojik tedaviler: .**

**Sekukinumab:** AS hastalığının tedavisinde kullanılan bir insan anti-IL-17A monoklonal antikorudur. İlk TNF inhibitörüne intolerans gelişen hastalarda, özellikle intoleransın TNF inhibitör sınıfına ait olduğu düşünülürse (örneğin; döküntü ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarında, TNF inhibitörüne yetersiz yanıt alındığında veya TNF inhibitörü kullanmaya kontrendike durum varlığında ) sekukinumaba geçilebilir.

Aksiyal SpA'lı hastalar için TNF inhibitörlerine bir alternatiftir. Aktif nonradyografik-aksiyel SpA hastalarındaki çalışmalar devam etmektedir (109).

**İxekizumab:** Sekukinumab gibi bir anti-IL-17A monoklonal antikorudur. Aktif Ankilozan spondilitli hastalarda etkili olduğu randomize faz 3 çalışmalarında gösterilmiştir (110, 111).

**Ustekinumab:** Tamamen insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikor olarak interlökin-12 ve interlökin-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlayarak etki gösterir. Ankilozan spondilitli hastalardaki açık uçlu, tek kollu bir ustekinumab çalışması bu ajanın etkinliğini ileri sürdü (112). Ancak, Ankilozan spondilitli ve non-radyografik aksiyal spondiloartritli hastalarda sonraki çalışmalarda ustekinumab için hedef sonuçlara ulaşamadı (113).

### 2.2.11. Ankilozan Spondilit'te Cerrahi

**Kalça Cerrahisi:** AS hastalarının üçte birinde kalça artritli izlenmektedir. Bu tutulum özellikle gençlerde ve hastalığın erken evrelerinde görülmektedir. AS'li hastaların ortalama %5'inde total kalça replasmanı (TKR) ihtiyacı olmaktadır. Her ne kadar AS'ye bağlı TKR ameliyatları genç yaşta yapılırsa da revizyon ameliyat oranları azdır. Bu yüzden ASAS/EULAR önerilerinde TKR endikasyonu varsa yaşa bakılmaksızın ameliyat önerilmektedir (114).

**Spinal Cerrahi:** İlerleyen hastalıkla birlikte spinal deformiteler, hastalarda kifoz artışına ve ön cepheye bakmakta zorluğa neden olabilir. Şiddetli Andersson lezyonları spinal instabiliteye neden olabilir. Artmış spinal füzyon ve osteoporoz nedeniyle de minör travmalarda bile kırıklar gelişebilir. Ağır kifotik hastalarda kama osteotomiler kullanarak yaklaşık 37-40 derece düzelmeler sağlanabilmektedir (115).

### 2.2.12. Prognoz

Hastalığın seyri değişkendir, özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder (86). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra dizabilite gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Erken yaşta kalça tutulumu, servikal vertebralardaki ankiloz prognozu oldukça kötüleştirmektedir. Servikal

bölgede tam ankiloz ile kifoz olanlarda dizabilite daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5 oranındadır. En sık rastlanılan sebepler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatisidir. Gebelik hastalık seyrini etkilemez. Fertilite, gebelik seyri ve doğum genellikle normaldir (86).

Hastalığın başlangıç döneminde olan bazı faktörlerin varlığı hastalığın olumsuz seyir göstereceğini belirtir. Bunlar; ESH'nin 30mm/saat'in üzerinde olması, kalça eklem tutulumu, NSAİİ'lerin etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, daktilit, oligoartrit ve başlama yaşının 16'dan küçük olması olarak saptanmıştır (116).

Düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de ve sigara kullanımı kötü prognozla ilişkilidir (117). Son dönemde yapılan bir çalışmada uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, üveit, kalça tutulumu, sigara içilmesi ve sedef hastalığının varlığı kötü prognostik belirteçler olarak ele alınmıştır (118).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD'da 1984 Modifiye New York sınıflama kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen 451 hastanın dosyaları incelendi. Ankilozan Spondilit'li hastaların klinik, laboratuvar bulguları, radyolojik özellikleri ve tedavileri dosyalardan ve hastane kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 10.0 paket programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Yates Ki-Kare, Fisher Kesin (Exact) Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  değeri kriter kabul edilmiştir.

Bu çalışma için 11.09.2018 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 18 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada toplam 451 AS hastası retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların %24.6'sı HLA-B27 negatif (n=111), %75.4 ü ise HLA-B27 pozitif (n=340).

Erkek cinsiyet oranı HLA-B27 negatif grupta %68.5, HLA-B27 pozitif grupta ise %73.5 saptandı. Kadın cinsiyet oranı HLA-B27 negatif grupta %31.5, HLA-B27 pozitif grupta %26.5 hesaplandı. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.317) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** HLA-B27 negatif ve pozitif grupların cinsiyet dağılımı.

HLA-B27			
Cinsiyet	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	p: 0.317*
Erkek	76 (68.5)	250 (73.5)	
Kadın	35 (31.5)	90 (26.5)	

\*Pearson Ki-Kare Testi

Ortalama yaş, HLA-B27 negatif grupta 41.0 (34.5-51.0) iken, HLA-B27 pozitif grupta 40.0 (34.0- 50.0) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.692) (Tablo 4.2).

Semptomların başlama yaşı, HLA-B27 negatif grupta ortalama 26.0 (22.0-35.0) iken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 24.0 (20.0-32.0) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.059) (Tablo 4.2).

Tanı yaşı, HLA-B27 negatif grupta ortalama 30.0 (26.0-40.0) iken, HLA-B27 pozitif grupta da ortalama 30.0 (23.0-37.0) olarak saptandı. (p:0.157) (Tablo 4.2).

Tanıda gecikme süresi, HLA-B27 negatif grupta ortalama 36.0 (22.5-72.0) ay olarak hesaplanırken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 48.0 (18.0-120) ay olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.248) (Tablo 4.2).

İlk ziyaret ESH değeri, HLA-B27 negatif grupta ortalama 24.5 (12.8-33.8) mm/sa iken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 22.0 (10.0-38.0) mm/sa olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.955) (Tablo 4.2).

İlk ziyaret CRP değeri ise HLA-B27 negatif grupta ortalama 1.33 (0.460-3.74) mg/dl iken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 1.39 (0.445-3.02) mg/dl olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.869) (Tablo 4.2).

Son ziyaret ESH değeri, HLA-B27 negatif grupta ortalama 18.0 (7.00-28.5) mm/sa iken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 14.0 (8.00-28.0) mm/sa olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.698) (Tablo 4.2).

Son ziyaret CRP değeri, HLA-B27 negatif grupta ortalama 0.540 (0.310-1.42) mg/dl hesaplanırken, HLA-B27 pozitif grupta ortalama 0.500 (0.260-1.25) mg/dl olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.538) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** HLA-B27 negatif ve pozitif grupların yaş, klinik ve laboratuvarının karşılaştırılması.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif</b> <b>Mean (±Std. Sapma)</b> <b>Median (Q1-Q3)</b>	<b>Pozitif</b> <b>Mean (±Std. Sapma)</b> <b>Median (Q1-Q3)</b>	<b>p*</b>
<b>Yaş</b>	42.8 ± 11.3 41.0 (34.5 - 51.0)	42.5 ± 11.7 40.0 (34.0 - 50.0)	0.692
<b>Semptomların başlama yaşı</b>	28.3 ± 9.51 26.0 (22.0 - 35.0)	26.4 ± 9.90 24.0 (20.0 - 32.0)	0.059
<b>Tanı yaşı</b>	32.4 ± 9.53 30.0 (26.0 - 40.0)	31.2 ± 10.7 30.0 (23.0 - 37.0)	0.157
<b>Tanıda gecikme süresi (ay)</b>	56.6 ± 57.8 36.0 (22.5 - 72.0)	82.9 ± 95.3 48.0 (18.0 - 120)	0.248
<b>İlk ziyaret ESH</b>	25.7 ± 17.3 24.5 (12.8 - 33.8)	27.1 ± 20.2 22.0 (10.0-38.0)	0.955
<b>İlk ziyaret CRP</b>	3.03 ± 4.96 1.33 (0.460 – 3.74)	3.65 ± 8.39 1.39 (0.445 - 3.02)	0.869
<b>Son ziyaret ESH</b>	19.4 ± 14.1 18.0 (7.00- 28.5)	19.8 ± 17.7 14.0 (8.00 - 28.0)	0.698
<b>Son ziyaret CRP</b>	1.36 ± 2.45 0.540 (0.310-1.42)	1.31 ± 3.23 0.500 (0.260- 1.25)	0.538

\*Mann Whitney U Testi



Hem HLA-B27 negatif grupta, hem HLA-B27 pozitif grupta ilk başvuru şikayeti bel ağrısı olup (sırasıyla %40.0, %48.5), fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.344) (Tablo 4.3). Diğer başvuru şikayetleri Tablo 4.3'te özetlendi.

**Tablo 4.3.** HLA-B27 negatif ve pozitif grupların ilk başvuru şikayetlerinin sıklık dağılımları.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif</b>	<b>Pozitif</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>İlk başvuru şikayeti</b>			0.344****
<b>Boyun ağrısı</b>	0 (0.0)	4 (1.5)	
<b>Artrit</b>	5 (5.9)	25 (9.3)	
<b>Bel ağrısı</b>	34 (40.0)	131 (48.5)	
<b>Kalça ağrısı</b>	16 (18.8)	41 (15.2)	
<b>Sırt ağrısı</b>	4 (4.7)	6 (2.2)	
<b>Artralji</b>	0 (0.0)	1 (0.4)	
<b>Üveit</b>	3 (3.5)	12 (4.4)	
<b>Birden fazla lokalizasyonda ağrı</b>	23 (27.1)	50 (18.5)	

\*\*\*\*Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

Spondiloartropati bulgularından inflamatuvar bel ağrısı HLA-B27 negatif grupta %87.4 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %81.2 oranında görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.065) (Tablo 4.4).

Periferik eklem tutulumu HLA-B27 negatif grupta %20.7 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %23.2 oranında izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.582) (Tablo 4.4).

HLA-B27 negatif grupta entezit %6.3 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %7.6 oranında izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.794) (Tablo 4.4).

HLA-B27 negatif grupta daktilit %1.8 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %2.9 oranında görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.738) (Tablo 4.4).

HLA-B27 negatif grupta psöriazis %7.2 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %8.0 oranında izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.950) (Tablo 4.4).

HLA-B27 negatif grupta üveit %4.5 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %14.2 oranında izlendi. Üveit görülme oranı, HLA-B27 pozitif grupta negatif gruba göre belirgin fazlaydı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.010) (Tablo 4.4).

HLA-B27 negatif grupta inflamatuvar barsak hastalığı %7.2 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %1.2 oranında görüldü. İnflamatuvar barsak hastalığı, HLA-B27 negatif grupta pozitif gruba göre belirgin fazlaydı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.002) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında spondiloartropati bulgularının sıklık dağılımı.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif n (%)</b>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>p</b>
<b>İnflamatuvar bel ağrısı</b>	97 (87.4)	276 (81.2)	0.065*****
<b>Periferik eklem tutulumu</b>	23 (20.7)	79 (23.2)	0.582*
<b>Entezit</b>	7 (6.3)	26 (7.6)	0.794**
<b>Daktilit</b>	2 (1.8)	10 (2.9)	0.738***
<b>Psöriazis</b>	8 (7.2)	27 (8.0)	0.950*
<b>Üveit</b>	5 (4.5)	48 (14.2)	<b>0.010*</b>
<b>İnflamatuvar barsak hastalığı</b>	8 (7.2)	4 (1.2)	<b>0.002*</b>

\*Pearson Ki-Kare Testi

\*\*Yates Ki-Kare Testi

\*\*\*Fisher Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

\*\*\*\*Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

HLA-B27 negatif grupta FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) %7.2 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %3.5 oranında görüldü. FMF, HLA-B27 negatif grupta pozitif gruba göre belirgin fazlaydı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.114) (Tablo 4.5).

HLA-B27 negatif grupta nefrolitiazis %9.9 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %11.5 oranında görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.636) (Tablo 4.5).

Diğer komorbid hastalıklar HLA-B27 negatif grupta %30.6 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %22.5 oranında görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.083) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki komorbid hastalık sıklık dağılımı.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif</b>	<b>Pozitif</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>FMF</b>	8 (7.2)	12 (3.5)	0.114***
<b>Nefrolitiazis</b>	11 (9.9)	39 (11.5)	0.636*
<b>Diğer komorbid hastalıklar</b>	34 (30.6)	76 (22.5)	0.083

\*Pearson Ki-Kare Testi

\*\*\*Fisher Kesin (Exact) Ki-Kare Testi

HLA-B27 negatif grupta ailede SpA %8.1 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %22.5 oranında görüldü. Ailede SpA öyküsü HLA-B27 pozitif grupta belirgin olarak fazlaydı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.01) (Tablo 4.6).

Ailede SpA görülme sıklığı en fazla 1. derece akraba, sonra 2. derece akraba ve en son da hem 1.hem 2. derece akraba şeklindeydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.001) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki ailede SpA görülme sıklık dağılımı.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif</b>	<b>Pozitif</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Ailede SpA öyküsü</b>	9 (8.1)	76 (22.5)	<b>0.001*</b>
<b>Ailede SpA kimde?</b>			<b>0.001*</b>
1.derece akraba	4 (3.6)	51 (15.1)	
2.derece akraba	2 (1.8)	16 (4.7)	
1.ve 2. derece akraba	0 (0.0)	9 (2.7)	

\*Pearson Ki-Kare Testi

Direk grafide sakroiliit, HLA-B27 negatif grupta %82.9 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %81.3 oranında görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.304) (Tablo 4.7).

Sakroiliak MRG, HLA-B27 negatif grupta %41.4 oranında çekilmezken, HLA-B27 pozitif grupta %67.8 oranında çekilmedi. Sakroiliak MRG'da sakroiliit, HLA-B27 negatif grupta %50.5 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %30.2 oranında izlendi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.000) (Tablo 4.7).

Omurga tutulumu HLA-B27 negatif grupta %7.2 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %13.0 oranında izlendi. Omurga dışı tutulum, HLA-B27 negatif grupta %82.0 oranında izlenirken, HLA-B27 pozitif grupta %78.4 oranında izlendi. Radyoloji bulgusu, HLA-B27 negatif grupta %10.8 oranında izlenmezken, HLA-B27 pozitif grupta %8.6 oranında izlenmedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.220) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki radyoloji bulgularının sıklık dağılımı.

	<b>HLA-B27</b>		
	<b>Negatif n (%)</b>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Direk Grafi</b>			0.304*
Sakroiliit var	92 (82.9)	273 (81.3)	
Sakroiliit yok	11 (9.9)	24 (7.1)	
<b>Sakroiliak MRG</b>			<b>0.000*</b>
Çekilmemiş	46 (41.4)	229 (67.8)	
Sakroiliit var	56 (50.5)	102 (30.2)	
Sakroiliit yok	9 (8.1)	7 (2.1)	
<b>Radyolojik tetkik</b>			0.220*
Omurga tutulumu	8 (7.2)	44 (13.0)	

\*Pearson Ki-Kare Testi

Başlangıç tedavisi, HLA-B27 negatif grupta %48.0 oranında NSAİİ olarak verilirken, %52.0 oranında DMARD olarak verildi. HLA-B27 pozitif grupta ise başlangıç tedavisi %47.3 oranında NSAİİ olarak verilirken, %52.7 oranında DMARD olarak verildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.898) (Tablo 4.8).

Güncel tedavi, HLA-B27 negatif grupta %35.1 oranında NSAİİ, %13.5 oranında DMARD, %45.0 oranında biyolojik ajan iken, %6.3 oranında hasta ilaç kullanmadı. Güncel tedavi HLA-B27 pozitif grupta %33.0 oranında NSAİİ, %21.9 oranında DMARD, %39.6 oranında biyolojik ajan iken, %5.4 oranında hasta ilaç kullanmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.285) (Tablo 4.8).

HLA-B27 negatif grupta %64.9 oranında tek biyolojik ajan kullanılırken, %35.1 oranında 2 ve üzeri biyolojik ajan kullanıldı. HLA-B27 pozitif grupta ise %67.5 oranında tek biyolojik ajan kullanılırken, %32.5 oranında 2 ve üzeri biyolojik ajan kullanıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.846) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki tedavi sıklık dağılımı.

<b>HLA-B27</b>			
	<b>Negatif n (%)</b>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Başlangıç tedavisi</b>			0.898*
NSAİİ	48 (48.0)	147 (47.3)	
DMARD	52 (52.0)	164 (52.7)	
<b>Güncel tedavi</b>			0.285*
Kullanmıyor	7 (6.3)	18 (5.4)	
NSAİİ	39 (35.1)	110 (33.0)	
DMARD	15 (13.5)	73 (21.9)	
Biyolojik ajan	50 (45.0)	132 (39.6)	
<b>Biyolojik ajan sayısı</b>			0.846*
Tek biyolojik ajan	37 (64.9)	104 (67.5)	
2 ve üzeri biyolojik ajan	20 (35.1)	50 (32.5)	

\*Pearson Ki-Kare Testi

Spondilit cerrahisi, HLA-B27 negatif grupta %3.6 oranında yapılırken, HLA-B27 pozitif grupta %1.5 oranında yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.234).



## 5. TARTIŞMA

HLA-B27'nin Ankilozan Spondilit ile ilişkisi, bir molekül ve tıptaki insan hastalığı arasında bulunabilecek ilgi çekici modellerden biridir. Yapılan araştırmalara rağmen, AS'nin patogenezi ve HLA-B27'nin hastalığı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır (119). Ankilozan Spondilit hastalarının yeterli tedavisinin yanında, hastalığın remisyonunu sağlamak, morbiditelerini önlemek ve en kısa zamanda, en iyi etkiyi elde etmek için tedavi yanıtında etkili olan temel faktörlerin rolünü tespit etmek esastır. Son zamanlarda, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif AS hastalarının, hastalıkta benzer veya farklı bulgulara sahip olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Biz de bu sebeple, HLA-B27 negatif AS hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerini HLA-B27 pozitif AS hastalarıyla karşılaştırarak, HLA-B27'nin Ankilozan Spondilit hastalığı üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza 451 Ankilozan Spondilit hastası dahil edildi. Hastaların %24.6'sı HLA-B27 negatif (n=111), %75.4 ü ise HLA-B27 pozitif (n=340). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, AS hastalarındaki HLA-B27 pozitiflik oranı %81.5'un üzerinde saptanmıştır (120-122). Mekhola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-B27 pozitifliği %77.4 saptanmıştır (123). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %70 olarak saptanmıştır (3). HLA-B27 sıklığının çalışmalarda farklılık göstermesi, toplumların çevresel ve genetik farklılıklarıyla açıklanabilir.

Bazı çalışmalarda, Ankilozan Spondilit'li erkek hastalarda HLA-B27 pozitifliği daha fazla bulunmuştur (124, 125). Bizim çalışmamızda ise HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 negatif gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (126). Omar ve arkadaşları ile Arévalo ve arkadaşları da çalışmalarında, benzer şekilde HLA-B27 ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptayamadı (120, 121). Son yıllarda yapılan bu çalışmalarla, AS'nin artık kadınlarda da yüksek oranda izlendiği ve erkek ile kadın arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. AS'nin erkeklerde daha sık olduğu söylene bile bu farkın HLA-B27'den kaynaklanmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda, Ankilozan spondilit'li hastalardaki semptomların başlama yaşı HLA-B27 negatif grupta HLA-B27 pozitif gruba göre daha geç olsa da, bu fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Önceki bazı çalışmalarda, HLA-B27 pozitif hastalarda semptomların daha genç yaşta başladığı görülmüştür (4, 7, 121, 127). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızdaki gibi, HLA-B27 pozitif hastalarda daha genç başlangıç yaşı görülse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (124). Fırat ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış olduğu bir çalışmada da, semptomların başlangıç yaşı ile HLA-B27 arasında ilişki bulunamamıştır (128). Literatürdeki birçok çalışmada, HLA-B27 negatif Ankilozan Spondilit hastaları daha geç tanı yaşı ile ilişkilendirilmiştir (4, 7, 127). Yapmış olduğumuz çalışmada ise tanı yaşı ile HLA-B27 arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Omar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, benzer şekilde HLA-B27 ile tanı yaşı arasında ilişki bulunamamıştır (120). Jung ve arkadaşlarının AS ile HLA-B27 ilişkisini incelediği bir çalışmada da HLA-B27 ile tanı yaşı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (126). Ankilozan Spondilit’li hastalarda HLA-B27 negatif grupta tanı gecikmesinin daha uzun saptanmış olduğu çalışmalar mevcuttur (4, 7, 129). Ancak bizim gibi tanıda gecikme süresi ile HLA-B27 arasında ilişki saptayamamış Feldtkeller ve arkadaşlarının çalışmaları gibi başka çalışmalar da mevcuttur (7, 121, 128). HLA-B27 pozitif bireylerde aile öyküsü daha sık görülmekle beraber, bunun semptomların erken tanınması veya erken tanı konulmasına yardımcı olduğu gösterilemedi. Belki de bunun bir nedeni, halen AS farkındalığının yeterince oluşmamasındandır.

Hastaların laboratuvar bulgularını incelediğimizde, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında ilk ve son vizitteki ESH VE CRP değerleri benzer olup, fark saptayamadık. Daha önce yapılan bazı çalışmalar, HLA-B27 pozitifliğinin daha yüksek ESH ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle birlikte olabileceğini göstermiştir (123, 130-132). Ankilozan Spondilit’li hastalarda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtında HLA-B27’nin rolünün değerlendirildiği Omar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hastalık başlangıcında ve tedaviden sonraki 3. ayda ESH ve CRP değerlerinde bizim çalışmamızla benzer olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (120). Yine Arévalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ESH ve CRP değerleri ile HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında fark saptanmadı (121). Yüksek akut faz yanıtı özellikle CRP’nin şiddetli hastalık ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. Ancak HLA-B27 ile CRP arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızda hastaların ilk başvuru şikayetlerini incelediğimizde, HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Yaptığımız çalışmada, her iki grupta da ilk semptom en fazla bel ağrısı iken, ikincisi birden fazla lokalizasyonda ağrı, üçüncüsü kalça ağrısı olarak saptanırken, en az görülen semptom artralji olarak saptanmıştır. Deesomchok ve arkadaşlarının Tayland'lı Ankilozan Spondilit hastalarını incelediği çalışmada ise, ilk semptom bel ağrısı iken, ikincisi periferik artrit olarak saptanmıştır, ancak gruplar arasında değerlendirme yapılmamıştır (133).

İnflamatuar bel ağrısı HLA-B27 negatif grupta HLA-B27 pozitif gruba göre daha fazla izlense de, istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Benzer şekilde Abdulhadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında inflamatuvar bel ağrısıyla ilgili fark saptanmamıştır (134). Periferik eklem tutulumunun incelendiği Mekhola ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, diz eklemi tutulumu istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere HLA-B27 pozitif grupta daha fazla saptanmıştır (123). Bir meta-analiz çalışmasında Linssen, HLA-B27 pozitif hastalarda HLA-B27 negatif hastalara kıyasla daha sık periferik artrit olduğunu bildirdi (130). Periferik eklem tutulumunun, HLA-B27 pozitif grupta daha fazla olduğunu belirten çalışmalar (135-137) olduğu gibi, HLA-B27 negatif grupta daha fazla saptayan çalışmalar da mevcuttur (121, 126, 129). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, periferik eklem tutulumu HLA-B27 pozitif grupta daha fazla izlense de, bu fark anlamlı değildi. Bizim gibi Ankilozan Spondilit hastalarında periferik eklem tutulumu ile HLA-B27 arasında anlamlı fark saptayamayan Chavan ve arkadaşlarının çalışmaları gibi başka çalışmalar da mevcuttur (7, 138-140).

Brezilya AS kohortunda, HLA-B27 pozitif Ankilozan Spondilit hastalarında anlamlı derecede yüksek entezit prevalansı izlenmiştir (141). Fallahi ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel çalışmada, entezit varlığı için HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında fark saptanamamıştır (135). Yine AS'li hastalarda entezit ile HLA-B27 arasında ilişkinin saptanamadığı başka çalışmalar da mevcuttur (124, 139, 140). Literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da HLA-B27 ile entezit arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Arévalo ve arkadaşlarının çalışmasında daktilit, HLA-B27 negatif Ankilozan Spondilit hastalarında daha sık izlenmiştir (121). Daktilit sıklığı üzerine bildirilen iki

çalışmada, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif AS hastaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (124, 129). Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda da, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında daktilit ile ilişkili fark saptanamamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda psöriazis, HLA-B27 negatif grupta, HLA-B27 pozitif gruba göre daha sık izlenmiştir (7, 121, 129). Ancak yaptığımız çalışmada HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında psöriazisle ilgili anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızla benzer bulguları Jaakkola ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada elde etmiştir (142).

Çalışmamızda, literatürdeki önceki çalışmalara benzer şekilde üveit insidansı belirgin olarak HLA-B27 pozitif grupta fazlaydı (126, 134, 136, 143). HLA-B27 ile ilişkili üveit, yaygın görülen, nispeten genç hastaları en üretken yıllarında etkileyen ve tipik olarak tekrarlayan inflamasyon atakları ve potansiyel olarak görmeyi tehdit eden oküler komplikasyonları nedeniyle önemli oküler morbidite ile ilişkilidir. Ayrıca, oftalmolog ve dahiliyeci için, HLA-B27 ile ilişkili akut *anterior* üveit de ekstraoküler inflamatuvar hastalıklarla anlamlı ilişkisi nedeniyle sistemik bir öneme sahiptir (144). Akut *anterior* üveit, tüm vakaların yaklaşık% 90'ını oluşturan en yaygın üveit formudur. Tüm akut *anterior* üveit vakalarının yarısı HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif akut *anterior* üveitli hastaların yaklaşık% 50'sinde ilişkili bir seronegatif artrit gelişirken, başlangıçta HLA-B27 pozitif seronegatif artrit teşhisi konan hastaların yaklaşık% 25'inde akut anterior üveit gelişir (145). Üveit sıklıkla daha önce teşhis edilmemiş HLA-B27 ile ilişkili bir ekstraoküler hastalığın ilk belirtisidir. Bu hastalıklardan en yaygın olanı spondiloartropatilerdir (146). HLA-B27, klinisyene tek taraflı akut *anterior* üveit durumunda yardımcı olur (147).

HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif grupları arasında inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını inceleyen az sayıda çalışma, HLA-B27 negatif grupta inflamatuvar barsak hastalığının daha sık ortaya çıktığını öne sürmektedir (121, 129, 130). HLA-B27 pozitif 908 hasta ve HLA-B27 negatif 90 Ankilozan Spondilit hastasını içeren Feldtkeller ve arkadaşlarının yapmış olduğu büyük bir araştırma, inflamatuvar barsak hastalığı prevalansını sırasıyla %9 ve %20 olarak bulmuştur (7). Biz de literatüre benzer şekilde, HLA-B27 negatif grupta inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını belirgin olarak daha fazla saptadık.

Önceki çalışmalarda, FMF ve Ankilozan Spondilit birlikteliğinin sıklıkla HLA-B27 negatif grupta görüldüğü bildirilmiştir (148, 149). Langevitz ve arkadaşlarının 3000 FMF hastasından oluşan bir serisinde, 11 tane FMF ve AS hastası birlikteliği bulunurken, bunlardan 2 tanesi HLA-B27 pozitifken, 9 tanesi HLA-B27 negatiftir (150). Bizim çalışmamızda da HLA-B27 negatif grupta FMF sıklığı daha fazlaydı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda, Ankilozan Spondilit hastalarında nefrolitiazis sıklığının arttığı saptanmıştır (73, 151), ancak literatürde HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında nefrolitiazisin incelendiği bir çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda nefrolitiazis, HLA-B27 pozitif grupta daha fazla sıklıkta izlenirken, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında komorbid hastalık sıklığını karşılaştırdığımızda, HLA-B27 negatif grupta daha fazla komorbid hastalık saptansa da aralarında anlamlı bir fark bulamadık. Jung ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, HLA-B27 pozitif grupta, HLA-B27 negatif gruba göre daha yüksek prevalansta diabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içme oranları izlenmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki, HLA-B27 varlığı ile üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı dışında diğer spondiloartrit bulguları arasında bir ilişki yoktur. Bu durumda HLA-B27'nin hastalığın klinik bulguları üzerinde büyük bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Literatürde yer alan çalışmalarda, HLA-B27 pozitif grupta, HLA-B27 negatif gruba göre ailede Ankilozan Spondilit öyküsü daha sık izlenmiştir (4, 121, 124, 152). İki Avrupa kohortunda ve ASAS kohortunda ailede AS öyküsü HLA-B27 ile ilişkilendirilirken, diğer SpA tipleri olan reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazisde pozitif aile öyküsü HLA-B27 ile ilişkilendirilememiştir (153). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ailede SpA görülme sıklığı HLA-B27 pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı olarak fazlaydı. HLA-B27 ile aile ilişkisi derecesinin incelendiği bir çalışmada, ailede AS öyküsü, hem beyaz hem Asyalı hastalarda, hem birinci hem de ikinci derece akrabalarda HLA-B27 taşıyıcılığı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (154). Bizim çalışmamızda da, ailede SpA görülme sıklığı hem 1. derece hem de 2. derece akrabalarda HLA-B27 birlikteliğinde anlamlı olarak HLA-

B27 ile ilişkiliydi. HLA-B27'nin hastalığın patogenezi üzerindeki genetik yük katkısı göz önüne alındığında bu sonuçlar beklenen şekildedir.

Ankilozan Spondilit'li hastaların radyolojik tetkiklerini incelediğimizde, direk grafide sakroiliit varlığı açısından HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında fark saptanamadı. Çalışmamızda sakroiliak MRG'da görülen sakroiliit, HLA-B27 negatif grupta HLA-B27 pozitif gruba göre daha fazla izlendi. Bu durum, HLA-B27 negatif Ankilozan Spondilit hastalarında, HLA-B27 pozitif AS hastalarına göre tanı koymada daha fazla güçlük yaşanması ve bu sebeple de HLA-B27 pozitif grubun daha az, HLA-B27 negatif grubun ise daha fazla sakroiliak MRG çekilmesiyle açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da sakroiliak MRG çekilme oranı, HLA-B27 negatif grupta pozitif gruba göre belirgin olarak daha fazlaydı. Eşit sayıda sakroiliak MRG çekilen HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif Ankilozan Spondilit hastalarında MRG'daki sakroiliit varlığı incelendiğinde sonuçlar farklılık gösterebilir. Chung ve arkadaşlarının DESIR kohort çalışmasında, HLA-B27 varlığı ile ilişkili olarak sakroiliak eklemler ve omurga için MRG'da daha yüksek frekansta inflamasyon izlenmiştir (129). Omurga tutulumu açısından Ankilozan Spondilit'li hastaları incelediğimizde, HLA-B27 pozitif grupta, HLA-B27 negatif gruba göre daha fazla bir yüzde oranı görülse de, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir meta-analiz çalışmasında Linssen, HLA-B27 pozitif AS hastalarında, HLA-B27 negatif AS hastalarına kıyasla daha şiddetli omurga hastalığı olduğunu bildirdi (130). Fallahi ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada, HLA-B27 pozitif ve negatif gruplar arasında lomber lordozda azalma ve sakroiliit derecelendirme açısından anlamlı bir fark bulunamadı (135). HLA-B27 ile aksiyel yapısal hasarın şiddeti arasındaki ilişkiyi desteklemeyen, GESPIC kohort verileriyle uyumlu Arévalo ve arkadaşlarının çalışmaları da mevcuttur (121, 155). Ankilozan Spondilit hastalarında HLA-B27'nin radyografik aksiyel hasarın boyutu ve ilerlemesi üzerindeki etkisine ilişkin önceki veriler de, yayınlanmış serilerdeki heterojenlik ve yapısal hasarın ölçülmesinde kullanılan yöntemler nedeniyle tartışmalıdır (4, 124, 156-158).

Omar ve arkadaşlarının Ankilozan Spondilit'li hastalarda HLA-B27'nin hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtındaki rolünün incelendiği çalışmalarında, HLA-B27 pozitifliği veya negatifliğinin tedavi rejimi kararını (biyolojik ve non-biyolojik)

etkilemediği tespit edilmiştir (120). İlaç kullanımının tedavi yanıtının bir göstergesi olarak kabul edildiği Jung ve arkadaşlarının çalışmasında da non-steroid antiinflamatuvar ilaç, SLZ, MTX ve anti-TNF ilaç kullanımıyla ilgili HLA-B27 pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (126). Bizim yaptığımız çalışmada da, HLA-B27 negatif ve pozitif AS hastaları arasında ne başlangıç tedavisinde, ne güncel tedavide, ne de biyolojik ajan sayısında anlamlı bir fark bulunabildi. Bu sebeple HLA-B27 ile tedavi rejimi seçimi ve değiştirilmesinde HLA-B27'nin etkisi olmadığını saptadık. Pratikte de tedavi seçimi hastanın kliniği göz önünde bulundurularak yapılır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, HLA-B27'nin AS'nin seyri üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Bu nedenle, tedavi kararına da etkisinin olmaması beklenen bir sonuçtur.

AS patogeneğinde, HLA-B27 dışında başka genetik polimorfizimlerin olduğu bilinmektedir. Klinik farklılıkların bir kısmı bu genetik farklılıklardan kaynaklanabilir. Ancak, HLA-B27 negatif ve pozitif AS hastalarının benzer bulgulara sahip olduğunu gösteren yeni çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışma, AS'nin bulgularında HLA-B27'nin çok fazla belirleyici olmadığını ortaya koymuş olup, HLA-B27 geninin AS'nin klinik bulgular ve seyrine olan etkisinin yeniden değerlendirilmesi için teşvik edicidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Ankilozan Spondilit hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerini değerlendirdiğimizde, HLA-B27 negatif ve HLA-B27 pozitif gruplar arasında çok sayıda benzerlik bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, ilk ve son vizitteki ESH ve CRP değerleri ve ilk başvuru şikayeti HLA-B27 ile ilişkili bulunmadı. Yine spondiloartropati bulgularından inflamatuvar bel ağrısı, periferik eklem tutulumu, entezit, daktilit, psöriazisle ilgili HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında fark izlenmezken, üveit HLA-B27 pozitif AS hastalarında, inflamatuvar barsak hastalığı ise HLA-B27 negatif AS hastalarında daha yüksek prevalans gösterdi. FMF, nefrolityazis ve eşlik eden komorbid hastalıkların da HLA-B27 ile ilişkisi saptanamadı. Ailede SpA görülme sıklığı belirgin olarak HLA-B27 pozitif grupta daha fazlaydı. Hastaların radyolojik bulguları incelendiğinde, direk grafide sakroiliit varlığı, ve omurga tutulumu açısından HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında fark saptanmazken, sakroiliak MRG'daki sakroiliit HLA-B27 negatif grupta daha fazla izlenmiştir. Son olarak hastaların tedavilerini incelediğimizde, başlangıç ve güncel tedavi ile biyolojik ajan sayısı ile ilişkili olarak HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında fark izlenmedi.

Sonuç olarak, üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, aile öyküsü ve MRG'da tespit edilen sakroiliit dışında HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında fark saptanamadı. Sayılan farklılıklar dışındaki diğer pek çok bulgunun benzer olması, Ankilozan Spondilit'teki HLA-B27'nin rolünü sorgulamamıza sebep oldu. Bu çalışmanın sonuçları, son yıllarda yapılan HLA-B27 negatif ve pozitif gruplardaki benzerliğe dikkat çeken çalışmaları destekler niteliktedir. HLA-B27'nin Ankilozan Spondilit'teki rolünün aydınlatılması için daha ayrıntılı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



**KAYNAKLAR**

1. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012.
2. Gran J, Teisberg P, Olaissen B, Thorsby E, Husby GJJor. HLA-B27 and allotypes of complement components in ankylosing spondylitis. 1984;11(3):324-6.
3. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. 2008;75(3):299-302.
4. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MAJCrr. Ankylosing spondylitis: HLA-B\* 27-positive versus HLA-B\* 27-negative disease. 2017;19(5):26.
5. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. 1991;34(10):1218-27.
6. Linden Svd, and D. van der Heijde. Ankylosing spondylitis. Clinical features,” Rheum Dis Clin North Am, vol 24, no 4, 1998:663-76,vii.
7. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun JJRi. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. 2003;23(2):61-6.
8. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, Pehlivan Y, Onat AM, Kisacik B, et al. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. 2012;39(10):1996-9.
9. Chen H-A, Chen C-H, Liao H-T, Lin Y-J, Chen P-C, Chen W-S, et al., editors. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis. Seminars in arthritis and rheumatism; 2011: Elsevier.
10. Fellmann J. Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis. 1991.

11. Von Bechterew WJNZ. Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. 1893;12:426-34.
12. Koopman WJ, and L.W. Moreland Aaacato, Wilkins rLW. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology Lippincott Williams & Wilkins. 2005;1.
13. Moll JJM. H, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. 1974;53:343-64.
14. Rudwaleit Mv, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. 2011;70(1):25-31.
15. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies: Elsevier; 2006. p. 117-31.
16. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. 2008;58(1):26-35.
17. Yenil O, Usman O, Yassa K, Uyar A, Agbaba SJZfR. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. 1977;36(9-10):294-8.
18. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun JJBp, rheumatology rC. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. 2006;20(3):401-17.
19. Bakland G, Nossent HC, Gran JTJAC, Rheumatology ROJotACo. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. 2005;53(6):850-5.
20. Arnett F. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology Baltimore, Williams and Wilkins., 1997:1197-208.

21. Brophy S, Calin AJTJoR. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. 2001;28(10):2283-8.
22. Van Vlasselaer P, Punnonen J, De Vries JJTJoI. Transforming growth factor-beta directs IgA switching in human B cells. 1992;148(7):2062-7.
23. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. 2001;60(1):36-42.
24. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RDJAC, et al. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. 2005;53(3):445-51.
25. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. 2001;28(12):2667-73.
26. Y. K. Ankilozan spondilit. Gümüşdüş G, Doğanavşargil E (Editörler) Klinik Romatoloji Deniz matbaası, İstanbul, 1999:445-53.
27. Braun J, Sieper JJTL. Ankylosing spondylitis. 2007;369(9570):1379-90.
28. Brown MAJAR, Therapy. Progress in spondylarthritis. Progress in studies of the genetics of ankylosing spondylitis. 2009;11(5):254.
29. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GGJr. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. 2012;61(2):143-9.
30. Lipsky PE, HS. E-G. Reactive arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds) Third edition Rheumatology vol 2, Mosby, Elsevier Limited,. 2003:1225-32.
31. Doğanavşargil E. Spondilartritler. . Karaaslan Y (Editör) Klinik Romatoloji Hekimler yayın birliği, Ankara, 1996:175-97.
32. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC,

- Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds Rheumatology Mosby, Philadelphia, 2003,:1205-10.
33. Salonen DC, AC.: B. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology Mosby, Philadelphia, 2003:1193-204.
  34. Bollow M FT, Reissbauer H: . Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophage predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*,59(2). 2000:135-40,.
  35. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel,JH,Dieppe,PA, London, Mosby-Year Book Europe Limited, . 1994;3:25,:1-10.
  36. Sieper J, Braun JJA, *Rheumatology* ROJotACo. Pathogenesis of spondylarthropathies. 1995;38(11):1547-54.
  37. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DPJP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. 2009;3(1):15-26.
  38. Mear JP, Schreiber KL, Münz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee H-G, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. 1999;163(12):6665-70.
  39. Allen RL, Bowness P, McMichael AJI. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. 1999;50(3-4):220-7.
  40. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness PJTJoI. Cutting edge: HLA-B27 can form a novel  $\beta$ 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. 1999;162(9):5045-8.
  41. Shaw J, Hatano H, Kollnberger SJMi. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. 2014;57(1):52-8.

42. Ranganathan V GE, Brown MA. et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:359.
43. Allen RL, Raine T, Haude A, Trowsdale J, Wilson MJ. Cutting edge: Leukocyte receptor complex-encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B\*27 structures. *J Biol Chem*. 2001;276(10):5543-7.
44. Brown M, Laval S, Brophy S, Calin AJ. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):883-6.
45. Höhler T, Schäper T, Schneider PM, Büschenfelde KHM, Märker-Hermann EJA. Association of different tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B\*27 positive individuals. *Ann Rheum Dis*. 1998;41(8):1489-92.
46. Maksymowych WP, Tao S, Vaile J, Suarez-Almazor M, Ramos-Remus C, Russell AS. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B\*27 negative Caucasian and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;27(1):183-9.
47. Braun J, Baraliakos X, Regel A, Kiltz U. Assessment of spinal pain. *Ann Rheum Dis*. 2014;28(6):875-87.
48. Ozgocmen S, Akgul O, Khan MA. Mnemonic for assessment of the spondyloarthritis international society criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;37(9):1978-.
49. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016;18(1):196.
50. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, De Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Ann Rheum Dis*. 2009;49(1):73-81.
51. D. D. Gladman. "Clinical aspects of the spondyloarthropathies.," *Am J Med Sci*, vol 316, no 4, pp 234–8, 1998.

52. Zochling J, Braun JJBP, Rheumatology RC. Assessments in ankylosing spondylitis. 2007;21(4):699-712.
53. Balint P, Kane D, Wilson H, McInnes I, Sturrock RJAotrd. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. 2002;61(10):905-10.
54. Heuft-Dorenbosch L, Van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. 2004;51(2):154-9.
55. Maksymowych WPJAr, therapy. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. 2009;11(3):222.
56. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen AJAotrd. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. 2015;74(1):65-73.
57. Edmunds L, Elswood J, Kennedy L, Calin AJTJor. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthritis: a controlled analysis. 1991;18(5):696-8.
58. Toussiro E, Wendling DJC, RHEUMATOLOGY E. Bone mass in ankylosing spondylitis. 2000;18(5; SUPP/21):S-16.
59. Davey-Ranasinghe N, Deodhar AJCoir. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. 2013;25(4):509-16.
60. Kisacik P, Unal E, Akman U, Yapali G, Karabulut E, Akdogan AJCticp. Investigating the effects of a multidimensional exercise program on symptoms and antiinflammatory status in female patients with ankylosing spondylitis. 2016;22:38-43.
61. Shirley W. Pang JCD, Uğur M. and (çev.), Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler. 1 ed. Ankilozan Spondilitin Klinik Yönleri, ed. R.J. Weisman M, Van Der Heijde D, and Ö.S. (Çev.). 2008.

62. Smith JR, Rosenbaum JTJA, Rheumatism. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. 2002;46(2):309-18.
63. Maksymowych WP, Chou C-T, Russell ASJAotrd. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. 1995;54(2):128-30.
64. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH W. :Romatoloji. Dördüncü baskı Rotatıp Kitabevi, Ankara, 2011,:1110-65.
65. I. Essers, C. Stolwijk, A. Boonen, M. L. De Bruin, M. T. Bazelier, F. de Vries, et al. "Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study.," Ann. Rheum. Dis., 2014:1-7.
66. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH: W. Romatoloji. Dördüncü baskı Rotatıp Kitabevi, Ankara,.1110-3.
67. Taurog JD. Spondiloartritler, İmmün Sistem, Bağ Dokusu ve Eklemlerin Hastalıkları,Chapter 14, s2019-19. Fauci AS, Kasper DL, Lango DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et all Harrison's Principles of İnternal Medicine 17<sup>th</sup> Edition, 2013 Nobel Tıp Kitabevi
68. Souza Jr AS, Müller NL, Marchiori E, Soares-Souza LV, de Souza Rocha MJJoTI. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondilitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. 2004;19(4):259-63.
69. Lai K, Li P, Hawkins B, Lai FJAotrd. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. 1989;48(5):435-7.
70. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra RJTJor. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. 2007;34(2):371-3.
71. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra EJSjor. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. 1997;26(1):19-23.
72. Beyazova M. GKY. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankilozan Spondilit,. Ed GKY Beyazova M Vol 2Baskı 2011: Güneş Tıp Kitabevleri 2243-2261.

73. Korkmaz C, Ozcan A, Akçar NJCER. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. 2005;23(3):389-92.
74. Beyazova M., Gökçe Kutsal Y. edt. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara,. 2000:1577-91.
75. Samartzis D, Anderson DG, Shen FHJS. Multiple and simultaneous spine fractures in ankylosing spondylitis: case report. 2005;30(23):E711-E5.
76. Khan M. Ankilosing spondylitis. In Klippel JH, ed Primer on rheumatic diseases Arthritis Foundation, Atlanta, 1997:189-93.
77. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JTJTJor. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). 2002;29(3):511-5.
78. Weisman M.H, Reveille J.R, D; VdH. Ankilozan spondilit ve Spondilartropatiler. Veri medikal yayıncılık,. 2008.
79. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, MH W. :Romatoloji. Dördüncü baskı Rotatıp Kitabevi, Ankara,. 2011:1110-38.
80. Khan. M. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds) Rheumatology,Third edition vol 2, Edinburg, Mosby, Elsevier Limited. 2003:1161-81.
81. Ryall NH, Helliwell PJCRiP, Medicine R. A critical review of ankylosing spondylitis. 1998;10(3).
82. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, P. E. Enthesitis in spondyloarthropathy. Curr Opin Rheumatol, 11(4):1999:244-50.
83. MedSci KYTrKJI. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Türkiye Klinikleri J Int MedSci. 2007;3:2-29.
84. Reveille JDJTAjotms. HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. 1998;316(4):239-49.



85. Beyazova M., Gökçe Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankilozan Spondilit,. Ed GKY Beyazova M Vol 2Baskı 2011: Güneş Tıp Kitabevleri 2243-2261.
86. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. Rheumatology, . 2003;2:p. 116181.
87. Ulusoy H, Özgöçmen S. Spondiloartropatilerde görüntüleme. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler) Romatoloji Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi. 2012:555-74.
88. Moll JM, WV. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluationAnn Rheum Dis. 1973;32:354-63.
89. Van der Linden S, Valkenburg HA, A. C. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.
90. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan M, Braun J, Sieper JJAotrd. How to diagnose axial spondyloarthritis early. 2004;63(5):535-43.
91. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. 1988;15(7):1109-14.
92. Linden SVD, Heijde DVD, J. B. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED,JR Kelley's text book of RheumatologySeventh Edition. 2005:1125-41.
93. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HJSr. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. 1998;27(6):311-20.
94. Braun J, Bollow M, Sieper JJRDCoNA. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. 1998;24(4):697-735.
95. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi WJCr. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. 2009;28(9):1007.

96. .Salonen DC, Brower A. Seronegative spondyloarthropathies. Imaging In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds Fifth Edition Rheumatology vol2 Philadelphia: Mosby, Elsevier;. 2011:1145-55.
97. Song I, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper JJAotrd. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. 2008;67(11):1535-40.
98. Braun Jv, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. 2011;70(6):896-904.
99. ZİHNİ FY, KESER GJTKR-ST. Non-Radyografik Aksiyal Spondiloartrit Kavramı. 2015;8(1):38-43.
100. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. 2009;68(6):777-83.
101. Maksymowych WJR. Spondyloartropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. 2003;3:1183-92.
102. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats AJA, Rheumatism. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. 1984;27(4):361-8.
103. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D, d'Agostino M-A, Dougados MJAotrd. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. 2012;71(6):809-16.
104. HK. Ankilozan Spondilit. Klinik Aktüel Tıp. 2006;11(2):21-8.
105. Moore RA, Derry S, McQuay HJJBMD. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. 2007;8(1):73.

106. Haibel H, Brandt H, Song I, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. 2007;66(3):419-21.
107. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırmak ÜJR. Ankilozan spondilit tedavisinde sülfasalazinin uzun dönemli etkisi: klinik, laboratuvar ve sintigrafik çalışma. 2006;21:5-8.
108. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MTJTaimd. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. 2012;4(6):413-22.
109. David T Yu, MDAstrid van Tubergen, MD, P. Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. 2019.
110. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. 2019;71(4):599-611.
111. van der Heijde D, Wei JC-C, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. 2018;392(10163):2441-51.
112. Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, Listing J, Sieper JJAotrd. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). 2014;73(5):817-23.

113. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J. et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:258.
114. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. 2006;65(4):442-52.
115. Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitte Tedavi. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler) Romatoloji Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi. 2012.
116. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados MJTJor. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. 1994;21(10):1883-7.
117. Pradeep DJ, Keat A, K. G. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*,.2008;47:942-5.
118. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin AJTJoR. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. 2003;30(2):316-20.
119. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery PJF. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. 2018;7.
120. Omar D, Qian M, Almansoub HA, Dong LJEJoB. THE ROLE OF HLA B27 IN THE TREATMENT RESPONSE, FUNCTIONAL LIMITATION AND DISEASE ACTIVITY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS. 2019;6(5):537-44.
121. Arévalo M, Masmitjà JG, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. 2018;20(1):221.
122. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. 2017;15(4):1943-51.
123. Mekhola MH, Chowdhury MAJ, Ahmed MS, Khan AH, Paul SJBMJ. Frequency of HLA-B27 gene among patients with ankylosing spondylitis and its consequences on clinical manifestation. 2019;9(3):188-92.

124. Yang M, Xu M, Pan X, Hu Z, Li Q, Wei Y, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B\* 27 carrier status of Chinese Ankylosing Spondylitis patients. 2013;82(5):338-43.
125. Jung Y-O, Kim I, Kim S, Suh C-H, Park HJ, Park W, et al. Clinical and radiographic features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: comparisons between males and females. 2010;25(4):532-5.
126. Jung JHJAAMS. Clinical Findings of Ankylosing Spondylitis With and Without Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. 2019;48:321-9.
127. Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu JJRi. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. 2009;29(4):389-92.
128. Fırat SN, Yazıcı A, Yılmaz B, Coşan F, Savlı H, Cefle AJEjor. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis and its relationship with clinical findings in patients from Turkey. 2017;4(4):268.
129. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D, d'Agostino M-A, Dougados MJAotrd. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. 2011;70(11):1930-6.
130. Linssen AJSJoR. B27 disease versus B27 disease. 1990;19(sup87):111-9.
131. Khan M, Kushner I, Braun W, Zachary A, Steinberg AJTA. HLA—B27 homozygosity in ankylosing spondylitis: relationship to risk and severity. 1978;11(5):434-8.
132. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. 2007;39(11):1329.
133. Deesomchok U, Tumrasvin TJCr. Clinical study of Thai patients with ankylosing spondylitis. 1985;4(1):76-82.

134. Abdulhadi MM, Al-Musawi BM, Al-Osami MHJIASJ. Molecular and Serologic Detection of HLA-B27 among Ankylosing Spondylitis Patients with Some Clinical Correlations. 2018;17(3):261-70.
135. Fallahi S, Mahmoudi M, Nicknam MH, Gharibdoost F, Farhadi E, Saei A, et al. Effect of HLA-B\* 27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients. 2013:321-30.
136. Lin H, Gong Y-ZJRi. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. 2017;37(8):1267-80.
137. Al-Qadi R, Salih SF, AlDoski HJ, Nabeel M, Ali JH, Khasho D, et al. Association of HLA-B\* 27 with ankylosing spondylitis in Kurdish patients. 2017;20(8):980-4.
138. Chavan H, Samant R, Deshpande A, Mankeshwar RJIjord. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. 2011;14(4):369-74.
139. Kim T, Na K, Lee H, Lee B, Kim T-HJCER. HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. 2009;27(4):574-9.
140. Kim T-J, Kim T-HJJBS. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. 2010;77(3):235-40.
141. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto J, Samara AMJTJor. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. 2001;28(3):560-5.
142. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. 2006;65(6):775-80.
143. Gouveia EB, Elmann D, Morales MSdÁJRbdr. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. 2012;52(5):749-56.

144. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield DJSoo. Acute anterior uveitis and HLA-B27. 2005;50(4):364-88.
145. Wakefield D, Chang JH, Amjadi S, Maconochie Z, el-Asrar AA, McCluskey PJOi, et al. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? 2011;19(2):139-44.
146. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brézin APJO. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. 2004;111(4):802-9.
147. Huhtinen M, Karma AJBjoo. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. 2000;84(4):413-6.
148. Ilknur S, Ilknur A, Fatih P, Sevket A, Yavuz KA, Adem KJKMK. Coexistent with ankylosing spondylitis and familial mediterranean fever. 2014(3 (33)).
149. Baykara RA, Taş NPJAOC, MEDICINE E. Case Series: Familial Mediterranean fever and ankylosing spondylitis: A rare togetherness.3(1):26-8.
150. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M, editors. Seronegative spondyloarthritis in familial Mediterranean fever. Seminars in arthritis and rheumatism; 1997: Elsevier.
151. Gönüllü E. Böbrek taşı olan ankilozan spondilitli hastalarda taş yola açabilecek risk faktörlerinin seri incelemesi. 2013.
152. Akassou A, Bakri YJCMIA, Disorders M. Does HLA-B27 status influence ankylosing spondylitis phenotype? 2018;11:1179544117751627.
153. Ez-Zaitouni Z, Hilkens A, Gossec L, Berg IJ, Landewé R, Ramonda R, et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts. 2017;19(1):118.
154. van Lunteren M, Sepriano A, Landewé R, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, et al. Do ethnicity, degree of family relationship, and the spondyloarthritis subtype in affected relatives influence the association

- between a positive family history for spondyloarthritis and HLA-B27 carriership? Results from the worldwide ASAS cohort. 2018;20(1):166.
155. 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. 2009;60(3):717-27.
  156. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis Jr JC, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. 2009;61(7):859-66.
  157. Xiong J, Chen J, Tu J, Ye W, Zhang Z, Liu Q, et al. Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. 2014;30(1):22.
  158. Cortes A, Maksymowych W, Wordsworth B, Inman R, Danoy P, Rahman P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. 2015;74(7):1387-93



