

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Aksiyel Spondiloartrit Hastalarının Klinik Özellikleri, Prognostik Faktörler ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Responses of Patients with Axial Spondyloarthritis in Southeastern Anatolia

Orhan ZENGİN¹, Necmi EŞİYOK², İbrahim Halil TÜRKBEYLER³

¹ Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

² Şanlıurfa Sağlık Müdürlüğü, Personel Hizmetleri Başkanlığı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Spondiloartritler; aksiyel tutulumun ön planda olduğu, ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Spondiloartritlerde klinik, genetik ve çevresel faktörleri araştırmak etyopatogenezi anlamak açısından önemlidir. Aksiyel spondiloartritin ülkemiz verileri kısıtlıdır. Biz bu çalışmada aksiyel spondiloartritin Güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Adıyaman ili verilerini sunmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi romatoloji kliniğinde takipli ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterlerine göre tanı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalık takibinde Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve c-reaktif protein (CRP) kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesinde Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların 181'i (%58,8) erkek, 127'si (%41,2) kadındı. Medyan (25-75 IQR) yaş 36 (31-45) idi. İlk semptomdan tanı almalarına kadar geçen süre (tanıda gecikme süresi) medyan (25-75 IQR) 4 (3-5,5) yıldır. 110 hastada çalışılan HLA-B27 %43,6 oranında pozitif. HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak erkek oranı (%66,7, p=0,025) ve BASFI skoru daha yüksek (p=0,019), tanıda gecikme süresi ise daha düşüktü (p=0,015). Tümör nekrozis faktör inhibitörleri (Anti-TNF) ve Nonsteroid antiinflatuar ilaç alan hasta grupları arasında klinik, laboratuvar, BASDAI ve BASFI parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Spondiloartritler genç erişkinleri daha fazla etkiler. HLA-B27 ve erkek cinsiyet prognoz açısından önemlidir. Spondiloartritte konvansiyonel tedaviye yanıt olmadığında anti-TNF iyi bir seçenektir. Anti-TNF tedavi ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınmakta ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit, Anti-TNF, HLA-B27, Türkiye

Abstract

Background: Spondyloarthritis represents a group of diseases with common clinical, epidemiological, and genetic features, such as involvement of axial skeleton. To understand the etiopathogenesis of spondyloarthritis, we need to know its clinical, genetic, and environmental factors. Our country's data on axial spondyloarthritis is limited. In this study, we aimed to present the data of axial spondyloarthritis in Adıyaman in the Southeastern Anatolia region.

Materials and Methods: The medical records of patients diagnosed with axial spondyloarthritis were retrospectively reviewed according to the Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria in the rheumatology clinic of Adıyaman Training and Research Hospital. The Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), erythrocyte sedimentation rate, and c-reactive protein data were collected during the follow-up period. Bath AS Functional Index (BASFI) was used to evaluate the functional status of the patients.

Results: The study included a total of 308 patients, including 181 (58.8%) males and 127 (41.2%) females. The median (25-75 IQR) age was 36 (31-45) years. The median (25-75 IQR) time from the onset of symptoms to diagnosis (delay time in diagnosis) was 4 (3-5,5) years. HLA-B27 was found positive in 43.6% of 110 patients studied. There was a significantly higher percentage of male patients (66.7%, p = 0.025) and a higher BASFI score (p = 0.019) among the HLA-B27-positive patients, and the delay time in diagnosis was lower (p = 0.015). There were no significant differences in the clinical, laboratory, BASDAI, and BASFI parameters between patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor inhibitors (anti-tumor necrosis factor [anti-TNF]).

Conclusion: Spondyloarthritis affects young adults more frequently. HLA-B27 status and male gender are important for prognosis. Anti-TNF therapy is a good option when there is no response to conventional treatment in spondyloarthritis. Disease activity is controlled and patients' functional capacities are increased with anti-TNF treatment.

Key words: Spondyloarthritis, anti-TNF, HLA-B27, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Orhan ZENGİN

Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Gazi Muhtar Paşa Blv. No:37, 27090, Şehitkamil / Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: drorhanzengin@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.07.2020

Kabul tarihi / Accepted: 25.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.763049

Giriş

Spondiloartritler (SpA); aksiyel tutulumun ön planda olduğu, ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit, enteropatik artrit ve belirlenemeyen SpA günümüzde spondiloartritler içerisinde sayılan belli başlı hastalıklardır. Erkek baskınlığı, entezit, sakroiliak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit ve HLA-B27 ile güçlü ilişki bu ortak özelliklerin önde gelenleridir (1). SpA grubu hastalıklar klinik özelliklerine göre iki alt grupta incelenirler. Sakroiliit ile spondilit semptom ve bulgularının ön planda olduğu aksiyel SpA ve periferik eklemlerin tutulumunun ön planda olduğu periferik SpA olarak sınıflandırılır (2). AS spondiloartritlerin prototipidir. Prevalansı %0,1-%0,9 arasında değişen oranlarda bildirilmiş olup, romatoid artritinden en sık görülen ikinci inflamatuvar eklem hastalığıdır (3). Tanı çoğu kez geç konmaktadır. Semptom başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre ortalama 5-8 yıldır (4).

Spondiloartritlerin tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanır. Tedavinin amacı semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutmak ve yapısal hasarı engellemektir. Farmakolojik tedavide ilk basamakta nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) ve sülfasalazin kullanılır. İlk basamak tedavilerine rağmen aktif hastalık durumunda anti-TNF ilaçlar kullanılmaktadır (5).

Bildiğimiz kadarıyla daha önce ülkemizde Güneydoğu Anadolu'da yapılmış SpA hastalarının klinik özelliklerini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aksiyel SpA tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, prognostik faktörler ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, romatoloji polikliniğinde takipli ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerine göre tanı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu kriterler göre 45 yaş öncesinde başlayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı olan görüntüleme yöntemlerinde sakroiliit saptanan hastalarda ≥ 1 SpA bulgusu olması veya HLA-B27 pozitif olan hastalarda ≥ 2 SpA bulgusu olması yeterlidir. SpA özellikleri : inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, NSAİD'lere iyi yanıt, ailede SpA hikayesi, HLA-B27 pozitifliği, C-reaktif Protein (CRP) yüksekliğidir (6).

Çalışmaya 18 yaş üstü tüm hastalar alındı ve çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki yaşları, semptom başlangıç yaşı, semptomları, periferik tutulum, üveit, HLA-B27 pozitifliği, aile öyküsü, tanı aldıktan sonraki tedaviler ile tedavi yanıtları, ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar aldıkları tedavilere göre 3 gruba ayrıldı. NSAİD alanlar grup 1, NSAİD ve sülfasalazin alanlar grup 2, anti-TNF tedavisi alan hastalar (anti-TNF monoterapisi alanlar veya ek olarak NSAİD ve/veya sülfasalazin alanlar) grup 3

olarak sınıflandırıldı. Tedavi almayan (9 hasta) ve sadece sülfasalazin alanlar (9 hasta) bu sınıflandırmaya dahil edilmedi.

Hastalık takibinde ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) (7), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesinde Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı (8).

Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Çalışmada sürekli değişkenler medyan (25-75 IQR), kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanıldı. İki gruba karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların 181'i (%58,8) erkek, 127'si (%41,2) kadındı. Medyan (25-75 IQR) yaş 36 (31-45) idi. İlk semptomdan tanı almalarına kadar geçen süre (tanıda gecikme süresi) medyan (25-75 IQR) 4 (3-5,5) yıldır. Tanı alma yaşı ise medyan (25-75 IQR) 31 (27-40) idi. HLA-B27 hastaların 110'ununda çalışılmıştı, 48 hastada (%43,6) pozitifti. Aile öyküsü olanların oranı %12,3 (38) idi (tablo 1). Hastalardan 21'inde (%6,8) aksiyel SpA ile birlikte psöriazis, 5 hastada (%1,6) ise birlikte inflamatuvar barsak hastalığı vardı.

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde 62 (%20,1) hastada entezit saptandı. Periferik eklem tutulumu 20 hastada (%6,5) mevcuttu. Üveit ise 20 hastada (%6,5) gözlemlendi. Sakroiliit 203 hastada (%65,9) manyetik rezonans (MR) ile, 105 hastada (%34,1) ise direkt grafi ile saptanmıştı. Hastalarda radyografik kalça eklemi tutulum oranı %3,9 (12) idi. Eşlik eden hastalıklarda en sık fibromiyalji vardı (25 - %8,1). Onu sırasıyla ailevi akdeniz ateşi (FMF) (5 - %1,6), hipertansiyon (2 - %0,6) ve diyabet (2 - %0,6) izlenmektedir.

Hastalarda takip parametreleri medyan (25-75 IQR) BASDAI 4,2 (3,3-5,5), BASFI 3,7 (3,02-5,2) bulundu. ESR medyan (25-75 IQR) 13 (11-13) mm/st idi. CRP medyan (25-75 IQR) 3,1 (2,2-6,1) mg/dl idi. Parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında BASDAI ve BASFI arasında ($r=0,703$, $p=0,000$), BASFI ile CRP arasında ($r=0,131$, $p=0,021$) ve ESR ile CRP arasında ($r=0,484$, $p=0,000$) pozitif korelasyon saptandı. BASDAI ile CRP ($r=0,063$, $p=0,274$) ve ESR ($r=0,018$, $p=0,753$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. BASFI ile ESR arasında ($r=0,089$, $p=0,122$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastalar HLA-B27 pozitifliğine göre karşılaştırıldığında yaş,

tanı yaşı, periferik eklem tutulumu, entezit, üveit, BASDAI, ESR ve CRP düzeyleri açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,845$, $p=0,583$, $p=0,171$, $p=0,826$, $p=0,236$, $p=0,185$, $p=0,452$, $p=0,740$). HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak erkek oranı (32, %66,7) kadınlardan (16, %33,3) yüksekti ($p=0,025$). Ayrıca HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak BASFI skoru daha yüksek ($p=0,019$) ve tanıda gecikme süresi daha düşüktü ($p=0,015$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n=308)
Yaş	36 (31-45)
Tanı yaşı	31 (27-40)
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-5,5)
Cinsiyet	
Erkek	181 (%58,8)
Kadın	127 (%41,2)
HLA B27 pozitifliği	48 (%43,6)
Aile öyküsü	38 (%12,3)
Periferik artrit	20 (%6,5)
Entezit	62 (%20,1)
Üveit	20 (%6,5)
Kalça eklemi tutulumu	12 (%3,9)
BASDAI	4,2 (3,3-5,5)
BASFI	3,7 (3,02-5,2)
ESR (mm/st)	13 (11-13)
CRP (mg/dl)	3,1 (2,2-6,1)

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir.

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Tablo 2. HLA B27 pozitifliğine göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	HLA B27 pozitif (n=48)	HLA B27 negatif (n=62)	p değeri
Yaş	37,5 (32,2-46)	37 (32-46)	0,845
Tanı yaşı	33 (28,2-40,7)	33,5 (27,7-40)	0,583
Tanıda gecikme süresi (yıl)	3,7 (3-5,7)	5 (3,8-6,2)	0,015*
Cinsiyet			
Erkek	32 (%66,7)	28 (%45,2)	0,025*
Kadın	16 (%33,3)	34 (%54,8)	
Periferik artrit	1 (%2,1)	5 (%8,1)	0,171
Entezit	10 (%20,8)	14 (%22,6)	0,826
Üveit	5 (%10,4)	2 (%3,2)	0,236
BASDAI	4,2 (3,3-5,2)	4,1 (3,2-5)	0,185
BASFI	4,2 (3,1-5,9)	3,2 (2,3-4,2)	0,019*
ESR (mm/st)	13 (11,2-18,7)	13 (10-17)	0,452
CRP (mg/dl)	3 (2-6,3)	3 (2,3-7)	0,740

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, periferik eklem tutulumu, entezit, üveit, BASDAI, BASFI, ESR ve CRP düzeyleri açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,331$, $p=0,220$, $p=0,238$, $p=0,078$, $p=0,900$, $p=0,908$, $p=0,862$, $p=0,856$, $p=0,353$, $p=0,518$). Buna karşın HLA-B27 pozitifliği erkeklerde (32, %53,3) kadınlara (16, %32,0) göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 3).

Tedavide ilaçlardan en fazla kullanılanı 99 hasta (%32,1)

ile NSAİD+sülfasalazin kombinasyonuydu. Onu sırasıyla 97 (%31,5) NSAİD, 70 (%22,7) anti-TNF+NSAİD, 15 (%4,9) anti-TNF, 9 (%2,9) NSAİD+sülfasalazin+anti-TNF ve 9 (%2,9) sülfasalazin izlemektedir. 9 hasta (%2,9) ise tedavi almıyordu. Anti-TNF tedavisi alan hastaların dağılımı 25 (%8,1) adalimumab, 25 (%8,1) etanercept, 22 (%7,1) infliximab, 14 (%4,5) golimumab ve 7 (%2,3) sertolizumab şeklindeydi. Hastaların %6,8'i (21) steroid tedavisi almaktaydı. NSAİD kullanan hastalarda en sık rastlanan yan etki gastrointestinal intoleranstı. Sülfasalazin kullananlarda cilt reaksiyonu 7 (%2,3) ve gastrointestinal yakınmalar görülmüştü.

Tedavi grupları arasında (grup 1,2,3) BASDAI, BASFI, CRP, ESR, yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği, periferik artrit, entezit, üveit açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,064$, $p=0,066$, $p=0,429$, $p=0,979$, $p=0,069$, $p=0,123$, $p=0,758$, $p=0,110$, $p=0,196$, $p=0,089$, $p=0,340$, $p=0,438$) (Tablo 4).

Tartışma

Spondiloartrit grubu hastalıklar toplumun %2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır (2). SpA' da klinik, genetik ve çevresel faktörleri araştırmak hastalığın patogenezini anlamak açısından önemini korumaktadır. Biz bu çalışmada literatür bilgileri ülkemizde kısıtlı olan aksiyel SpA'nın güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Adıyaman ili verilerini sunmayı amaçladık.

Spondiloartritte birlikte psöriazis varsa psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı varsa enteropatik artrit kabul edilir. Klinik bulgularda sakroiliit ve spondilit baskın olan aksiyel SpA 'ya sakroiliit direkt grafide saptanmışsa radyografik aksiyel SpA denir. Sakroiliit MR'da saptanmışsa hasta non radyografik aksiyel SpA kabul edilir. Eşlik eden hastalık yok ve SpA radyografik ise AS olarak adlandırılmaktadır (2,9). Çalışmamızda 105 hastada (%34,1) radyografik aksiyel SpA (AS), 203 hastada (%65,9) non radyografik aksiyel SpA, 21'inde (%6,8) aksiyel tutulumlu psöriatik artrit ve 5 hastada (%1,6) ise aksiyel tutulumlu enteropatik artrit vardı.

Tablo 3. Cinsiyete göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=127)	Erkek (n=181)	p değeri
Yaş	37 (31-46)	35 (31-43)	0,331
Tanı yaşı	33 (28-40)	31 (27-39)	0,220
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-6)	4 (3-5)	0,238
HLA B27 pozitifliği	16 (%32,0)	32 (%53,3)	0,025*
Periferik artrit	12 (%9,4)	8 (%4,4)	0,078
Entezit	26 (%20,5)	36 (%19,9)	0,900
Üveit	8 (%6,3)	12 (%6,6)	0,908
BASDAI	4,3 (3,3-6)	4,2 (3,3-5,5)	0,862
BASFI	3,6 (3,1-5,1)	3,8 (2,7-5,4)	0,856
ESR (mm/st)	13 (11-19)	13 (11-18)	0,353
CRP (mg/dl)	2 (2-6)	3 (2-6)	0,518

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Ankiloza spondilitte hastalık bulguları geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar ve yaklaşık 28 yaşlarında zirve yapar. 16 yaş öncesi veya 45 yaş sonrası başlaması çok nadirdir (10). Hastaların %20'sinde pozitif aile öyküsü vardır. Cinsiyetler dağılımında eski çalışmalarda erkek-kadın oranının 2:1 ile 3:1 arasında gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan Amerikan kökenli bir çalışmada erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (11,12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise erkek/kadın oranı 3,4/1 bulunurken, ortalama tanı yaşı 32,4 tanıda gecikme süresi ise 4,6 yıl olarak tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda hastaların yaş medyan (25-75 IQR) 36 (31-45) literatürle uyumludur. Tanı yaşı [medyan 31 (IQR : 27-40)] ve tanıda gecikme süresi [medyan 4 (IQR : 3-5,5) yıl] ülkemizde yapılan çalışmaya benzerdir ve hastalığın genç erişkinlik döneminde başladığını göstermektedir. Aile öyküsü çalışmamızda literatür %12,3 bulundu; bu sonuç önceki çalışmalara yakındır. Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı (%58,8) kadın hasta oranından (%41,2) yüksek bulunmuştur ve son zamanlarda yapılan yeni çalışmalara benzer şekilde farkın azaldığı düşünülmektedir.

Spondiloartrit kliniğinde başlıca muskuloskeletal semptomlar, cilt ve mukoza lezyonları, göz ve barsak mukozası tutulumudur. En sık görülen muskuloskeletal lezyonlar inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, daktilit ve entezittir. Periferik artrit çoğunlukla alt ekstremitte büyük eklemleri tutan, asimetrik oligoartrit şeklinde görülür (14). Bir çalışmada periferik eklem tutulumu hastaların %10-20 sinde olduğu ve hastalık seyri %30-40'lara vardığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise periferik artrit %47 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %15,6'sında periferik eklem tutulumu bulunmuştur (13,15,16). Entezit en sık topuk ağrı ve şişliği ile seyreden aşıl tendinit olarak prezente olur (17). Yapılan bir çalışmada entezit sıklığı %42 olarak bildirilmiştir (16). Kalça ağrısı AS hastalarının %25-35'inde izlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Zaman içinde kalçada fleksiyon deformiteleri gelişebilir bazı hastalarda kalça replasman cerrahisi gerekebilir (18). Mevcut çalışmada periferik artrit (%6,5), entezit (%20,1) ve kalça eklemi tutulumu (%3,9) bu verilere göre daha düşük oranda bulunmuştur. Hasta sayısının az olması veya etnik nedenler bunun nedeni olabilir.

Anterior üveit AS' en sık görülen ekstraartiküler tutulumdur. AS hastalarının %15-33'ünde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Gözde kızarıklık ve ağrı ile gösteren anterior üveit tekrarlayıcı vasıftadır (19). Kore kökenli bir çalışmada üveit oranı %29 bulunurken ülkemizde yapılan bir çalışmada %12,8 oranında bulunmuştur (13,16). Çalışmamızda üveit oranı %6,5'dir ve önceki çalışmalara göre düşük görünmektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, etnik ve çevresel faktörler bunda etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Spondiloartrit ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki AS'de en belirgindir. SpA grubundaki di-

ğer hastalıklarda ise azalmış sıklıkta da olsa HLA-B27 ilişkisi mevcuttur. Toplumda HLA-B27 sıklığı %6-8 iken, AS'li hastalarda kuzey Avrupa ülkelerinde %90-95 bulunmaktadır (1,3). Ancak batılı ülkelerle göre ülkemizde HLA-B27'nin daha az oranda pozitif olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca HLA-B27 ile klinik özellikler arasında da bağlantı vardır.

Tablo 4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve grupların karşılaştırılması

	NSAİD (Grup 1, n=97)	NSAİD+sülfasalazin (Grup 2, n=99)	Anti-TNF ± (NSAİD ± sülfasalazin) (Grup 3, n=94)	p değeri
Yaş	36 (31,5-44)	36 (32-46)	35 (31-45,2)	0,069
Tanı yaşı	32 (28-40)	31 (28-40)	31 (24,7-39,2)	0,123
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-5,2)	0,758
Cinsiyet				
Erkek	55 (%56,7)	52 (%52,5)	62 (%65,9)	0,110
Kadın	42 (%43,3)	47 (%47,5)	32 (%34,1)	
HLA B27 pozitifliği	19 (%37,5)	8 (%36,6)	15 (%45,9)	0,196
Periferik artrit	5 (%5,2)	7 (%7,1)	6 (%6,3)	0,089
Entezit	17 (%17,5)	23 (%23,2)	17 (%18)	0,340
Üveit	5 (%5,2)	8 (%8,1)	6 (%6,3)	0,438
BASDAI	4,2 (3,3-5,4)	4,4 (3,5-6,1)	3,8 (3,2-5,1)	0,064
BASFI	3,8 (3,1-5,2)	3,8 (3,1-5,2)	3,6 (2,5-5,3)	0,066
ESR (mm/st)	12 (9-15)	14 (12-19)	13 (10-19)	0,979
CRP (mg/dl)	3 (2-5,6)	3,2 (2,1-6,3)	3 (2-6,6)	0,429

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. *p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Anti-TNF: Tümör nekrozis faktör inhibitörleri, NSAİD: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi

HLA-B27'nin artrit ve üveit ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21). Bunu yanında ülkemizde yapılan bir çalışmada FMF hastalarında HLA-B27'nin sakroiliit gelişmesinde ve SpA şiddetinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (22). Bizim hastalarımızda HLA-B27 pozitifliği %43,6'dı, fakat sadece 110 hastada test çalışılmıştı. Buna rağmen önceki Türkiye çalışmaları da bildirildiği gibi ülkemizde Avrupa ülkelerine göre daha az oranda HLA-B27 pozitifliği olduğu söylenebilir. Öte yandan çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif olan grup kıyasladığımızda ; klinik bulgular (periferik artrit, entezit, üveit) ve hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, ESR, CRP) benzerdi. Buna karşın HLA-B27 pozitif olanlarda tanıda gecikme süresi daha kısa (p=0,015), erkek cinsiyet hakimiyeti daha fazla (%66,7, p=0,025) ve fonksiyonel indeksleri (BASFI) daha yüksekti (p=0,019). Daha önce yapılan benzer bir çalışmada ise Arevalo ve ark. periferik artritli HLA-B27 negatif grupta daha sık saptamışlar ancak entezit ve üveit açısından iki

grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (23). Bu sonuçlara göre HLA-B27'nin hastalığın kötü seyirli olduğu erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğünü, şiddetli semptomlar neden olarak tanı süresinin kısaltılabileceğini ve hızlı hastalık seyri olduğu için hastaların fonksiyonel durumlarında kötüleşmeye neden olabileceğini göstermektedir.

Ankilozan spondilitte cinsiyet hastalık prezantasyonunda farklılığa yol açar. Hastalık kadınlarda genelde daha hafif seyreder, daha geç yaşlarda başlar ve tanı daha geç olmaktadır (24). Her ne kadar çalışmada cinsiyetler arasında tanı yaşı, tanıda gecikme süresi ve klinik bulgular (periferik artrit, entezit, üveit) açısından anlamlı fark saptanmasa da; hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, ESR, CRP) ve BASFI değerleri erkeklerde daha yüksekti. Ayrıca erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak, SpA şiddetinde rolü olduğu düşünülen HLA-B27 pozitifliği (%53,3 , p=0,025) yüksekti. Neticede erkek cinsiyette daha şiddetli hastalık aktivitesi ve daha kötü prognoz görülebilir.

Spondiloartritlerde özellikle aksiyel tutulumu olan hastalarda ilk basamak tedavi NSAİD'dir. NSAİD'lerin hem analjezik hem de anti inflamatuvar etkileri vardır. En sık yan etkileri gastrointestinal sistemde rahatsızlık, gastrit, ülser, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğudur (25). Sülfasalazin aksiyel belirtilerde etkin değildir ancak periferik eklem tutulumunda ve anterior üveiti olan hastalarda faydalı bulunmuştur (25,26). Kullanıma girmesiyle SpA tedavisinde yeni bir dönem başlatan anti-TNF ilaçlar büyük bir oranında semptom ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır. Anti-TNF'ler genellikle NSAİD ve sülfasalazin etkin olmadığı durumlarda kullanılırlar (27). Hasta grubumuzda mevcut önerilere uygun olarak tedaviler kullanılmaktaydı. Tedavi gruplarını karşılaştırdığımızda grup 1 (NSAİD), grup 2 (NSAİD+sülfasalazin) ve grup 3 (anti-TNF) arasında demografik, klinik, laboratuvar, aktivite skorları ve fonksiyonel değerlendirme skoru parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ama anti-TNF grubunda ortalama değer olarak erkek baskınlığı (%65), HLA-B27 pozitifliği (%45,9) daha yüksekti. O yüzden anti-TNF grubunda daha kötü prognoz potansiyeli olan hastalar olmasına rağmen tedavi etkisiyle hastalık aktivitesi kontrol altına alındığı ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri artırdığı söylenebilir.

C-reaktif protein ve ESR' nin yanında hastalık aktivite değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan indeks BASDAI'dir. BASDAI hastanın son bir haftadaki eklem ağrıları, genel durumunu, yorgunluk düzeyini, sabah tutukluğunu değerlendiren bir soru ölçeğidir. BASDAI indeksinde 4'ün üzerindeki sonuçlar aktif hastalık göstergesidir (7). Hastalarının fonksiyonel durum değerlendirmesi için BASFI geliştirilmiştir. BASFI, hastaların son bir haftalık günlük yaşamlarındaki fonksiyonlarını saptamak için hastalara soruların değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (8). Çalışmada ESR ile CRP arasında (p=0,000) pozitif ilişki varken, BASDAI ile CRP ve ESR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bize hastalık aktivitesi yüksek olsa bile

akut faz yanıtının yüksek olmayabileceğini göstermektedir. BASDAI ve BASFI arasında (p=0,000) ve BASFI ile CRP arasındaki (p=0,021) pozitif korelasyon ise fonksiyonel olarak kısıtlanmış hastalarda genel olarak hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamıza göre; SpA'da 2-3. dekad ve erkek cinsiyet ön planda görünmektedir. HLA-B27 pozitifliği önceki Türkiye verileri gibi Avrupa'ya göre düşüktür. HLA-B27 pozitifliği ve erkek cinsiyet kötü prognoz etkeni olabilirler. SpA'da konvansiyonel tedaviye yanıt olmadığında anti-TNF tedavi başlanması değerlendirilmelidir. Uygun hastalarda Anti-TNF tedaviler klinik belirti ve bulguları iyileştirmekte ve hastanın fiziksel fonksiyonunu iyileştirmektedir. Ülkemizde SpA'lı hastalarda klinik özellikler, HLA-B27 sıklığı ve tedavi yanıtı ilişkisini inceleyen daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta sayısının az olması dışında HLA-B27 her hastaya yapılmamış olması kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ayrıca daha uzun takip süreli hasta verileri prognoz ve tedavi yanıtları açısından daha yol gösterici olabilir.

Etik onam: Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 20/11/2018 tarih ve 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: O.Z.

Literatür Tarama: O.Z.

Tasarımı: O.Z.

Veri toplama: O.Z.

Veri analizi ve yorumlama: O.Z. , N.E.

Makale yazımı: O.Z. , N.E. , İ.H.T

İçeriğin eleştirel incelenmesi: O.Z. , N.E. , İ.H.T

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Keser G. Spondiloartritlerin sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji. 2004;4(1):1-12.
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016; 374(26): 2563-2574.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
4. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. Arthritis Rheum. 1990;33(7):1001-6.
5. B Elbey. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi. 2015;42(1):123-127.
6. 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. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-783.
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in

- ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
 9. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48(49): 128-33.
 10. Gran JT, Husby G. The Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):319-34.
 11. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1407.
 12. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol.* 1988;15(9):1407-1409.
 13. Çağlar N, Burnaz Ö, Akın T, Özgönel L, Çetin E, Aytekin E, ve ark. Ankilozan spondilitli hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler ve medikal tedavileri. *İstanbul Tıp Dergisi.* 2011;12(1):19-2.
 14. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218.
 15. Ginsburg WW, Cohen MD. Peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. A review of 209 patients followed up for more than 20 years. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(9):593-6.
 16. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):235-40.
 17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
 18. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):73-81.
 19. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2006;26(12): 1143-1146.
 20. Akar S, Igci YZ, Sari I, Geyik E, Tas M, Solmaz D, et al. Do major histocompatibility complex tag single nucleotide polymorphisms accurately identify HLA-B27 in the Turkish population? *Int J Rheum Dis.* 2017;20(12):2035-2039.
 21. Breban M, Said-Nahal R, Hugot JP, Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(3): 575-94.
 22. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu D, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):41-46.
 23. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, et al ; REGISPONSER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):221.
 24. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):449-454.
 25. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007;74(4):346-352.
 26. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):229-38.
 27. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7(3):439-44.