



## Aksiyel Spondiloartritte C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

The Relationship Between C-Reaktif Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Axial Spondyloarthritis

Nurdan Oruçoğlu<sup>1</sup> | Mustafa Erku Önder<sup>2</sup> | Fırat Omar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mersin University, School of Medicine, Department of Rheumatology, Mersin, Türkiye.

<sup>2</sup>Aksaray University, School of Medicine, Department of Rheumatology, Aksaray, Türkiye.

<sup>3</sup>Şırnak State Hospital, Department of Rheumatology, Şırnak, Türkiye.

ORCID ID: NO: 0000-0002-8613-5373 MEÖ: 0000-0001-9349-9530 FO: 0000-0002-3051-1149

### Sorumlu Yazar | Correspondence Author

Nurdan Oruçoğlu

nurdanorucoglu@yahoo.com

Address for Correspondence: Department of Internal Medicine, Department of Rheumatology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Türkiye.

### Makale Bilgisi | Article Information

Makale Türü | Article Type: Araştırma Makalesi | Research Article

Doi: <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1346698>

Geliş Tarihi | Received: 20.08.2023

Kabul Tarihi | Accepted: 28.12.2023

Yayın Tarihi | Published: 26.02.2024

### Atıf | Cite As

Oruçoğlu N, Önder M.E., Omar F. The Relationship Between C-Reaktif Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Axial Spondyloarthritis. Hitit Medical Journal 2024;6(1): 33-41 <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1346698>

**Hakem Değerlendirmesi:** Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Etik Beyanı:** Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan çalışma için onay alınmıştır (20/01/2020 tarihili No:2020/51)

**İntihal Kontrolleri:** Evet - (Intihal.net)

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Şikayetler:** hmj@hitit.edu.tr

**Katkı Beyanı:** Fikir/Hipotez: NO, MEÖ. Tasarım: NO, MEÖ.

Veri toplama/Veri işleme: NO, MEÖ, FO. Veri analizi: NO, MEÖ.

Makalenin hazırlanması: NO, MEÖ

**Hasta Onamı:** Hasta onamına gerek yoktur.

**Finansal Destek:** Finansal destek alınmamıştır.

**Telif Hakkı & Lisans:** Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

**Peer Review:** Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

**Ethical Statement:** Approved by Mersin University Clinical Research Ethical Committee. (Date: 20/01/2020 No:2020/51)

**Plagiarism Check:** Yes - (Intihal.net)

**Conflict of Interest:** The authors declared that, there are no conflicts in interest

**Complaints:** hmj@hitit.edu.tr

**Authorship Contribution:** Idea/Hypothesis: NO, MEÖ Design: NO, MEÖ Data Collection/Data Processing: NO, MEÖ, FO Data Analysis: NO, MEÖ Article Preparation: NO, MEÖ

**Informed Consent:** Not applicable.

**Financial Disclosure:** There are no financial funds for this article.

**Copyright & License:** Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

## Aksiyel Spondiloartritte C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi

### Özet

**Amaç:** C-reaktif protein/albumin oranı (CAO) yakın zamanda yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak tanımlanmış ve inflamasyonun belirlenmesinde birçok hastalıkta potansiyel rolü ortaya konulmuştur. Bu çalışma, aksiyel spondiloartritte (axSpA) hastalık aktivitesinin belirlenmesinde CAO'nun rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Toplam 128 hasta ve 111 yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Serum albumin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kaydedildi. CAO, serum CRP/Albumin şeklinde hesaplanmıştır. Hastalık aktivitesini belirlemek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP (ASDAS-CRP) skorları kullanıldı. Hastalar BASDAI skoruna göre iki alt gruba ayrıldı:  $\geq 4$  aktif hastalık,  $< 4$  inaktif hastalık olarak sınıflandı. Ayrıca axSpA hastaları radyografik ve non-radyografik hastalık olarak da alt gruba ayrıldı.

**Bulgular:** CAO, axSpA hastalarında sağlıklı kontrollerinden anlamlı şekilde daha yüksekti (Sırasıyla 1,42 (0,91-4,49) ve 0,46 (0,25-0,95),  $p < 0,001$ ). Aktif hastalığı olanlarda da inaktif hastalığa sahip olanlara göre CAO anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla 4,61 (2,04-6,87) ve 0,977 (0,75-1,52),  $p < 0,001$ ). CAO, CRP, ESH, BASDAI ve ASDAS-CRP ile anlamlı ölçüde korelasyon göstermekteydi (Sırasıyla  $r = 0,996$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,471$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,779$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,842$ ,  $p < 0,001$ ). CAO'nun aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme gücü için eğri altında kalan alan (EAA) 0,795 (95% güven aralığı (CI) 0.714-0.861;  $p < 0.001$ ) idi.

**Sonuç:** CAO, axSpA'da hastalık aktivitesi ile iyi derecede korelasyon göstermektedir. AxSpA'nın tanı ve takibinde inflamasyonun potansiyel bir göstergesi olarak kullanılabilir, yararlı bir biyobelirteç olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Aksiyel spondiloartrit, albumin, C-reaktif protein, C-reaktif protein/albumin oranı, inflamasyon.

### Abstract

**Objective:** The C-reactive protein/albumin ratio (CAR) has recently emerged as a novel inflammatory biomarker, indicating its potential role in determining inflammation in various disorders. This study aims to investigate the role of CAO in determining disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA).

**Material and Method:** This study is a retrospective case-control study. A total of 128 patients with axSpA and 111 age-gender-matched healthy controls were included in the study. Serum albumin, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were recorded. CAR was calculated as serum CRP/Albumin. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP (ASDAS-CRP) scores were used to determine disease activity. Patients were divided into two subgroups based on the BASDAI score:  $\geq 4$  was considered active disease, and  $< 4$  was considered an inactive disease. Additionally, axSpA patients were also subdivided into radiographic and non-radiographic disease groups.

**Results:** CAR was significantly higher in axSpA patients compared to healthy controls (1.42 (0.91-4.49) and 0.46 (0.25-0.95),  $p < 0.001$ , respectively). Similarly, CAO was found to be significantly higher in patients with active disease compared to those with inactive disease (4.61 (2.04-6.87) and 0.977 (0.75-1.52),  $p < 0.001$ , respectively). CAR showed a significant correlation with CRP, ESR, BASDAI, and ASDAS-CRP ( $r = 0.996$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.471$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.779$ ,  $p < 0.001$ ,  $r = 0.842$ ,  $p < 0.001$ , respectively). The area under the curve (AUC) for distinguishing active from inactive disease using CAR was 0.795 (95% confidence interval (CI) 0.714-0.861;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** CAR correlates highly with disease activity in axSpA. It can potentially be a useful biomarker for determining and monitoring inflammation in axSpA.

**Keywords:** Albumin, Axial Spondyloarthritis, C-reactive protein; C-reactive protein/albumin ratio, inflammation

## Giriş

Aksiyel Spondiloartrit (axSpA), ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti ve sakroiliak eklemleri etkileyen, ağrıya ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz yapısal hasara yol açarak fonksiyonel kısıtlılık ile sonuçlanabilen kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). İnflamasyonun axSpA'nın patogeneğinde ve gelişiminde rol oynadığı ve geç hastalık evresinde deformite ve sakatlığa katkıda bulunduğu bilinmektedir (2). Bu nedenle bu hastaların yönetiminde inflamasyon durumunu ve hastalık aktivitesinin izlenmesi uygun tedaviye olanak sağlar. Bu durum fonksiyonelliğin korunması ve kalıcı hasarların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları axSpA'nın hastalık aktivitesini değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (3,4). Ancak bu belirteçlerin klinik parametreler ve radyolojik bulgular arasında her zaman net bir korelasyonunun olmaması nedeniyle, axSpA'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi güçlüğü neden olabilmektedirler (5). Bununla birlikte, hastalık aktif olsa bile hastaların yaklaşık üçte birinde seviyeleri normal sınırlar içinde olabilir; bu nedenle bu belirteçlerin seviyeleri inflamasyon durumu ile de mutlak korele olmayabilir (6). Bunun yanısıra ESH ve CRP romatizmal patolojiler dışında birçok enfeksiyonlar, obezite, metabolik sendrom gibi birçok durumda da yüksek saptanabilmektedir (7). İnflamasyonun değerlendirmesinde objektif yöntem olan manyetik rezonans (MR) görüntülemesinin ardışık ve rutin kullanımı ise günlük pratikte uygulanabilir bir izlem yöntemi değildir. Hastalık aktivitesinin değerlendirmesi için sıklıkla Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) gibi kompozit indeksler kullanılmakta ancak bu indeksler içinde hasta değerlendirmesine dayalı birçok subjektif komponent içermektedir (8). Sonuç olarak axSpA'da tanısız ve prognostik biyobelirteçler açısından henüz karşılanmamış bir ihtiyaç söz konusu olduğundan inflamasyonun daha doğru şekilde belirlenmesi için arayış devam etmektedir.

Son yıllarda, CRP/albumin oranı (CAO), çeşitli kanserler, sepsis, romatizmal hastalıklar gibi birçok tıbbi durumlarda inflamasyonun yeni bir potansiyel göstergesi olarak ortaya çıkmıştır (9, 10, 11). CRP enfeksiyon ve inflamasyon gibi birçok durumda artan bir pozitif akut faz reaktanıdır. Negatif bir akut faz proteini olan albumin de sistemik inflamasyona yanıt olarak azalmaktadır (12). CAO, pozitif akut faz reaktanı CRP'nin, negatif akut faz reaktanı olan albumine entegre edilmesi ile elde edilir ve inflamatuvar yanıtın şiddetine ilişkin yakın zamanda tanımlanmış

nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi yeni biyobelirteçlerden daha hassas olabileceği gösterilmiştir (13). CAO'nun pankreatik kanserde prognozla ilişkili olduğu ve NLR, trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve prognostik indeks gibi diğer prognostik göstergelerden daha üstün olduğu gösterilmiştir (14).

AxSpA hastalarının değerlendirilmesinde inflamasyonu en doğru şekilde belirleyen basit ve hızlı biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. CAO'nun birçok hastalıkta potansiyel prognostik ve tanısız bir araç olarak kullanımı artan ilgi ve araştırma alanıdır. AxSpA'da da inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilirliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (15-17). Zhong ve ark. CAO'nun AxSpA'da hastalık aktivitesini göstermede belirleyici bir faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Pamukçu ve ark. ise yaptıkları çalışmada CAO'nun hastalık aktivitesi ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ve rutin poliklinik sırasında kullanılacak pratik bir değerlendirme aracı olduğunu değerlendirmişlerdir (16). Kaplan ve ark. ise CAO'nun AxSpA'nın yanısıra psöriatik artrit ve romatoid artritli hastalarda da hastalık aktivitesinin erken bir göstergesi olabileceğini vurgulamışlardır (17). Biz de çalışmamızda CAO'nun axSpA'da inflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliğini ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini belirlemeyi ve sonuçları yukarıda bahsedilen çalışmalar ile karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak CAO'nun radyografik ve non-radyografik axSpA'lı hastalarda ve periferik tutulumu sahip olan axSpA'lı hastalarda farklılık gösterip göstermediğini de araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması, Haziran 2020 ve Aralık 2020 tarihleri arasında ayaktan romatoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Uluslararası SpondiloArtrit Derneği Değerlendirmesi (ASAS: The Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 axSpA sınıflandırma kriterlerine (18) göre axSpA tanısı alan, 18 yaş üstünde 128 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 111 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. AxSpA hastaları non-radyografik (nr-axSpA) ve radyografik axSpA (r-axSpA) hastaları olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Gebelik, enfeksiyon, malignite, hipertansiyon, diyabet, ciddi kardiyovasküler hastalık, böbrek veya karaciğer bozuklukları, spot idrarda proteinüri, amiloidoz, ciddi kilo kaybı olanlar, axSpA dışında romatizmal veya otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sağlıklı kontrol grubu, romatoloji polikliniğine başvuran ve yapılan muayene ve tetkik sonucunda romatizmal bir patoloji saptanmayan ve diğer çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı. AxSpA, sağlıklı

grupta anamnez, fizik muayene ve gereklilik halinde görüntüleme ve laboratuvar değerlendirmelerine dayalı olarak dışlanmıştır.

Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile hastalık süresi, insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) pozitifliği, eşlik eden periferik artrit, üveit varlığı, kullanılan ilaçlar gibi klinik veriler hastane elektronik bilgi sisteminden taranarak kaydedilmiştir. Hastalık aktivitesini belirlemek için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ve Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite Skoru-CRP (ASDAS-CRP) skorları kullanıldı (16). Hastalar BASDAI değerlerine göre iki gruba ayrıldı; BASDAI $\geq$ 4 olanlar aktif hastalık grubuna dahil edilirken, BASDAI $<$ 4 olanlar inaktif kabul edildi (19). AxSpA hastalarının yaşam kalitesi Ankilozan spondilit yaşam kalitesi ölçek puanı (ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life) ile değerlendirildi. Sedimentasyon ölçümleri EDTA (BT-Lab) içeren tüplere alınan örneklerden Vision-b Sedimentation Cihazı (YHLO BIOTECH) ile elde edilmiştir. CRP ölçümleri ise immünoturbidimetrik teknikle Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics Mannheim, GmbH) cihazı ölçülmüştür. Serum albumin düzeyleri ise biyokimya analizörü (Dimension RXL system, Siemens, Munich, Germany) ile analiz edilmiştir.

Çalışmanın birincil sonuç ölçütü olan CRP/albumin oranı, serum CRP değerlerinin, serum albumin değerlerine bölünmesi ile edilmiştir.

Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay tarihi: 22/01/2020, Onay No:2020/51). Çalışmadaki tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

#### İstatistik Yöntemler

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G-Power (G\*power Ver.3,3,10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany) programı kullanıldı. Önder ve arkadaşlarının çalışması referans alınarak Tip I hata  $\alpha=0,05$  ve %95 güç ve etki büyüklüğü 0.51 alındığında her bir gruba alınması gereken minimum örneklem sayısı 101 olarak belirlendi (20). İstatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences-23.0, Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi; değerlendirilen parametreler içinde sadece "yaş" normal dağılım gösterirken diğer parametreler normal dağılım göstermiyordu. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler ise normal dağılıma uyuyorsa ortalama ve standart sapma olarak, uymuyorsa median ve çeyrekler arası genişlik (Interquartile range-IQR) olarak verilmiştir. Laboratuvar parametreleri, yaş, hastalık süresi, hastalık aktivite

skorları gibi sürekli değişkenler normal dağılıyorsa, iki grup arasındaki (radyografik ve non-radyografik hastalar ile AxSpA ve kontrol grubu) farkı analiz etmek için Student t-testi, normal dağılım yoksa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için ise Ki-Kare testi kullanıldı. 3 farklı grubun (kontrol grubu, aktif ve inaktif hasta grubu) karşılaştırılmasında normal dağılım varsa tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), yoksa Kruskal Wallis testi kullanıldı. CAO'nun laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunun değerlendirilmesinde değişkenler normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyonlar; korelasyon katsayısı  $<0,10$ : ihmal edilebilir;  $0,10-0,39$ : zayıf;  $0,40-0,69$ : orta derece;  $0,70-0,89$ : güçlü;  $0,90-1,00$ : çok güçlü korelasyon olarak sınıflandırıldı. AxSpA hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme gücü için alıcı işletim özelliği (ROC-Receiver Operating Curve) analizi kullanıldı.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Çalışmaya alınan 128 axSpA hastasının 93'ü (%72,7) erkek, 111 sağlıklı kontrolün 84'ü (%75,7)'si erkek, olup cinsiyetler arasında her iki grup arasında fark yoktu ( $p=0,073$ ). AxSpA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalamaları arasında da fark saptanmadı ( $32,02\pm 8,97$  ve  $34,40\pm 11,11$ ,  $p=0,073$ ). Median (IQR) hastalık süresi 5 (4-8) yıldır. Toplam 128 AxSpA hastasının 43'ü (%33,6) nr-axSpA, 85'i (%66,4) r-axSpA olarak sınıflandırıldı. Hastaların 92'sinde (%71,9) HLA-B27 pozitif saptandı. AxSpA hastalarının 39'unda (%30,5) periferik artrit, 20'sinde üveit (%15,6) eşlik etmekteydi.

Median (IQR) CAO değerleri AxSpA hastalarında, sağlıklı kontrollerinden daha yüksekti (Sırasıyla 1,42 (0,91-4,49) ve 0,46 (0,25-0,95),  $p<0,001$ ). Median ESH, CRP değerleri de sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (tümü için  $p<0,001$ ). Albumin median düzeyleri ise axSpA grubunda sağlıklı kontrollerden daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Kontrol grubu, inaktif hastalık grubu ve aktif hastalık grubu arasında yapılan karşılaştırmada yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmazken, ESH, CRP, albümin ve CAO'da anlamlı farklılık tespit edildi. Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol grubu ile hem inaktif, hem de aktif hastalık grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo II). Aktif (BASDAI $\geq$ 4) ve inaktif (BASDAI $<$ 4) AxSpA hastaları arasında yapılan ikili karşılaştırmada ise ESH, CRP ve CAO'nun median değerleri aktif



hastalığı olanlarda anlamlı derecede daha yüksekti (Sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Albumin median değeri ise aktif hastalıkta, inaktif hastalığa göre daha düşük bulundu ( $p = 0,02$ ).

**Tablo I.** AxSpA ve sağlık kontrollerin demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri

	AxSpA (n = 128)	Sağlıklı kontrol (n = 111)	p
Yaş (yıl) (Ortalama+SS)	32.02 ± 8.97	34.40 ± 11.11	0.073
Cinsiyet [Kadın, n (%)]	35 (%27.3)	27 (%24.3)	0.596
Hastalık süresi (yıl)	5 (4-8)		
ESH (mm/s)	22 (16-31)	13 (7-21)	<0.001
CRP (mg/L)	5.65 (3.5-17.75)	2.1 (1.1-3.8)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.1 (3.9-4.3)	4.4 (4.2-4.5)	<0.001
CAO	1.42 (0.91-4.49)	0.46 (0.25-0.95)	<0.001
BASDAI	3.10 (2.20-4.47)		
ASDAS-CRP	1.15 (1-2.4)		
ASQoL	3 (1-8)		
Non-radiyografik axSpA	43 (33.6%)		
Eşlik eden periferik artrit, n (%)	39 (30.5%)		
HLA-B27 pozitifliği, n (%)	92 (%71.9)		
Üveit öyküsü, n (%)	20 (%15.6)		
Tedavi ajanı			
NSAİİ	33 (%25.8)		
Biyolojik Ajan	95 (%74.2)		

axSpA: Aksiyel spondiloartrit; SS: Standard Sapma ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; CAO: CRP-albumin oranı; BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık aktivite İndeksi; ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık aktivite skoru-CRP; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği Skoru; HLA: İnsan Lökosit Antijeni; TNF: Tümör Nekroz Faktörü; IL: İnterlökin.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

AxSpA hastalarının 85'i radyografik, 43'ü non-radyografik axSpA olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Median CAO düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla 1.53 (0.91-5.07) ve 1.3 (0.8-3.56),  $p = 0,439$ ). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, albumin, ESH ve CRP düzeyleri ile BASDAI ve AsQoL arasında da anlamlı fark yoktu (tümü için  $p > 0,05$ ) (Tablo III).

Periferik eklem tutulumu olan hastalarda median CAO düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek bulundu (Sırasıyla 2,32 (1,14-4,63) ve 1,09 (0,76-3,57),  $p = 0,013$ ).

CAO median değerleri ise üveit öyküsü olan ve üveit öyküsü olmayan AxSpA'lı hastalar arasında ise anlamlı fark göstermemektedir ( $p = 0,151$ ).

HLA-B27 pozitif ve negatif hastalar arasında da CAO değerleri arasında fark saptanmamıştır ( $p = 0,524$ ). CAO, albumin, CRP, ESH, BASDAI ve ASDAS-CRP ile de anlamlı ölçüde korelasyon göstermekteydi (Sırasıyla  $r = -0,550$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,996$ ,  $p < 0,001$ ;

$r = 0,471$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,779$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,842$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo IV).

**Tablo II.** Kontrol grubu, inaktif hastalık grubu ve aktif hastalık grubunun karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	İnaktif Hastalık BASDAI < 4 (n = 71)	Aktif Hastalık BASDAI ≥ 4 (n = 57)	p
Yaş (yıl) (Ortalama+SS)	34.4 ± 11.11	31.18 ± 8.88	33.11 ± 9.06	0.170
Cinsiyet, Kadın, n (%)	27 (%24.3)	18 (%25)	17 (%30.4)	0.750
Hastalık süresi (yıl)		5 (4-7.75)	5 (4-8)	0.822
ESH (mg/L)	13 (7-21)	17 (15-25)	28.5 (19.25-37.75)	<0.001
CRP (mg/L)	2.1 (1.1-3.8)	4 (3.05-5.975)	19 (8.64-27)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.4 (4.2-4.5)	4.2 (4-4.3)	4 (3.8-4.2)	<0.001
CAO	0.46 (0.25-0.95)	0.977 (0.75-1.52)	4.61 (2.04-6.87)	<0.001
ASQoL		2 (1-3)	8 (4-11)	<0.001

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık aktivite İndeksi, SS: Standard Sapma ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; CAO: CRP-albumin oranı; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği Skoru.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; İnaktif hastalık: BASDAI < 4, Aktif hastalık: BASDAI ≥ 4

CAO'nun aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme gücü için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (EAA) 0,795 (95% güven aralığı (CI) 0.714-0.861;  $P < 0.001$ ) idi (Şekil I). CAO için optimal cut-off değeri 1,51 olup, duyarlılık %78,6, özgüllük %75 bulundu. CRP'nin aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme gücü için EAA 0,791 (95% güven aralığı (CI) 0.710-0.857;  $P < 0.001$ ), duyarlılık %76,8, özgüllük %76,4, ESH için EAA 0,724 (95% güven aralığı (CI) 0.639-0.800;  $P < 0.001$ ) ve duyarlılık %62,5, özgüllük %63,9'du. CAO'nun axSpA'yı sağlıklı kontrollerden ayırt etme gücü için ise EAA 0,812 (95% CI: 0.758-0.866;  $P < 0.001$ ) idi. CAO için optimal cut-off değeri 0,90, duyarlılık %75,8, özgüllük %74,8 olarak bulundu. CRP için EAA 0,801 (95% güven aralığı (CI) 0.744-0.857;  $P < 0.001$ ), duyarlılık %74,2, özgüllük %73,9 ESH için EAA ise 0,745 (95% güven aralığı (CI) 0.683-0.808;  $P < 0.001$ ), duyarlılık %60,2, özgüllük %64,9 idi.

**Tablo III.** AxSpA alt gruplarının karşılaştırılması

	Radyografik axSpA (n=85)	Non-radyografik axSpA (n=43)	p
Yaş (yıl) (Ortalama±SS)	32.72 ± 8.91	30.65 ± 9.03	0.223
Cinsiyet, Kadın, n (%)	21 (%24.7)	14 (%32.6)	0.348
Hastalık süresi (yıl)	5 (5-7)	5 (3-9)	0.435
ESH (mg/L)	22 (16-31.5)	23 (15-31)	0.834
CRP (mg/L)	5.9 (3.65-19.5)	5.1 (3.3-11)	0.510
Albumin (g/dL)	4.1 (3.9-4.3)	4.2 (4-4.3)	0.110
CAR	1.53 (0.91-5.07)	1.3 (0.8-3.56)	0.439
BASDAI	3.4 (2.1-5.15)	3 (2.4-3.5)	0.053
ASDAS-CRP	1.2 (1-2.5)	1.1 (1-2.3)	0.570
ASQoL	3 (1-8)	3 (2-8)	0.823

axSpA: Aksiyel spondiloartrit; SS: Standard Sapma ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; CAO: CRP-albumin oranı; BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık aktivite İndeksi; ASDAS-CRP: Ankilozan Spondilit Hastalık aktivite skoru-CRP; ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği Skoru. p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

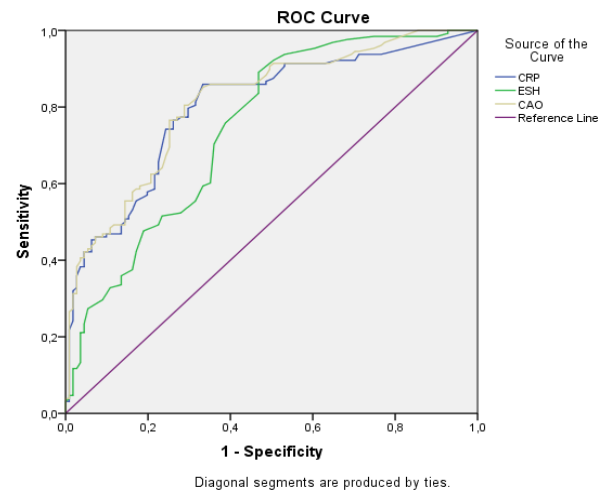
### Tartışma

Bu çalışma axSpA'lı hastalarda CAO'nun hastalık aktivitesi ve hastalığın eklem dışı tutulumları gibi diğer klinik özellikleriyle olan ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. CAO ile hastalık aktivitesi arasında da güçlü korelasyon bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca CAO'nun axSpA'yı sağlıklı kontollerden ayırt etme ve aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme gücü için EAA, ESR ve CRP'den daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak kontrol grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında, ESR, CRP değerleri ve CAO sadece aktif hastalık grubundan değil, inaktif hastalık grubunda da anlamlı ölçüde daha yüksekti. Son olarak CAO, periferik eklem tutulumu eşlik eden axSpA hastalarında da periferik eklem tutulumu eşlik etmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Ax-SpA'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için BASDAI, ASDAS-CRP gibi skorlar yaygın olarak kullanılsa da bu belirteçlerin kısmi subjektif doğası nedeni ile standardize edilmiş, kolay uygulanabilir ve güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır (8). Artan kanıtlar nötrofillerin, trombositlerin, monositlerin ve lenfositlerin inflamasyonda rol oynadığını göstermektedir ve bu nedenle bu parametrelerin kombinasyonları, NLO, PLO ve monosit-lenfosit oranı (MLO), axSpA dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta yeni inflamatuvar göstergeler olarak ortaya çıkmıştır. Ancak literatürde bu belirteçlerin hastalık aktivasyonu ile korelasyonu arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Örneğin; Bozan ve ark., (21) Enginar ve ark.'nın (22) aksine bu belirteçler ile hastalık aktivasyonu

arasında korelasyon saptamamışlardır. Bu da axSpA'da daha sensitif biyobelirteçlerin halen araştırılmasına yol açmıştır. CAO, sistemik inflamasyon göstergesi olarak birçok hastalıkta araştırılmıştır (9, 13, 23). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CAO ile ESH, CRP'nin yanısıra hem BASDAI hem de ASDAS-CRP ile değerlendirilen hastalık aktivasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (15,16,24). Ancak NLO, PLR gibi diğer inflamasyona dayalı belirteçlerle karşılaştırma yapılmamıştır.

### Şekil I. AxSpA'lı hastalarda CAO, CRP ve ESH'nin aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırma gücü için yapılan ROC analizi sonuçları



CAO: CRP-albumin oranı; r: Rho katsayısı, CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

Zhong ve ark.'nın (15) çalışmasında, bulgularımızla benzer şekilde CAO'nun axSpA hastalarında sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak arttığı, ESH, CRP, BASDAI ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu; ayrıca, aktif grupta inaktif gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, aktif gruptaki axSpA hastalarını inaktif gruptan ayırmada CAO'nun EAA'sının diğer biyobelirteçlerden (NLO, PLO, MLO, ESH ve CRP) daha yüksek olup, Zhong ve ark. CAO'nun eğri altındaki alanını bize göre daha düşük bulmakla beraber (0,701 vs 0,795), bizimle benzer şekilde ESH ve CRP'den daha yüksek bulmuşlardır. Bu bulgular CAO'nun axSpA hastalarında inflamasyonun değerlendirilmesinde güvenilir bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da CRP, ESH ve CAO arasında en yüksek EAA CAO'da saptanmıştır. Benzer şekilde Pamukçu ve ark. (16) ve Slouma ve ark.'nın (24) çalışmalarında da CAO ile CRP, ESH ve hastalık aktivasyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Ayrıca Pamukçu ve ark. (16) ROC analizi

yapmamakla birlikte akut faz reaktanları normal olan hasta grubunda CAO ile BASDAI arasında orta düzeyde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kaplan ve ark. da (17) CAO'yu, aktif axSpA, psöriatik artrit ve romatoid artrit (RA) hastalığı olan hastalarda inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve diğer inflamatuvar indeksler ve akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında, CAO'nun, axSpA, ve RA hastalarında aktif hastalığın en önemli belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.

Literatürde romatoid artrit, psöriasis, üveit, Takayasu arteriti ile ilgili çalışmalar da bu belirtecin hastalık aktivasyonu ile korelasyonunu desteklemektedir (11, 23,25-27). Yang ve ark. (23) ve Sunar ve ark.'nın (25) çalışmalarında romatoid artritte CAO ile ESH, CRP ve hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Seringec ve ark.'nın (11) çalışmasında Takayasu arteritli hastalarda ESH, CRP, CAO, NLO, PLO ve MLO kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek, albümin ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada CRP ve CAO düzeyleri hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterirken, CAO Takayasu arteritinde hastalık aktivitesi ile en yüksek korelasyona sahip bulunmuştur.

CAO'nun üveit aktivasyonunun ve şiddetinin belirlenmesinde de önemli bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir. Bozkurt ve ark. (26) 35 üveiti olan hasta ve 35 sağlık kontrolünü değerlendirdikleri bu çalışmada CRP ve CAO'nun üveitli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu saptamışlardır. CAO hem anterior hem de posterior üveit için şiddetli üveiti olanlarda hafif derecede üveiti olanlara göre daha yüksek saptanırken, CRP düzeyleri için ise bu fark yalnızca anterior üveiti olanlarda saptanmıştır. Anterior üveit olan 15 hastanın yalnızca ikisi HLA-B27 ilişkili üveit olup, üveit etiyolojilerine göre ayrıca bir karşılaştırma yapılmamıştır. Kim ve ark. nın çalışmasında ise 50 Behçet üveiti, 52 HLA-B27 ilişkili üveiti olan hastalar dahil edilmiş olup her iki grupta da CAO üveit şiddeti ile ilişkili bulunmuş ve akut-kronik üveitin ayırımında sensitive bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamızda üveit öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında CAO değerleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak ölçüm sırasında hiçbir hastada aktif üveit mevcut olmadığından üveit aktivasyonu sırasında CAO'nun axSpA'da üveit aktivasyonu ve şiddeti için inflamatuvar bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği değerlendirilememiştir. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar CAO'nun HLA-B27 üveitinin aktivasyonunu öngörebilen bir biyobelirteç olarak kullanımı hakkında önemli bilgi kaynağı olacaktır.

AxSpA, AS olarak da adlandırılan radyografik ve non-radyografik hastalık formlarını içerir. Nr-axSpA'nın AS'in

erken formu olabileceği gibi, ciddi ağrıya seyreden ancak yapısal hasarla sonuçlanmayan hafif bir formu olabileceği de öne sürülmektedir. AS'li hastalarda hastalık aktivite düzeyleri ve ağrı şiddeti, yaşam kalitesi gibi hastalığın klinik yükü ise benzer olmakla beraber MR'da kemik iliği ödemi ve CRP düzeyleri gibi objektif inflamasyon bulguları nr-axSpA'dan daha fazla bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi skorlarının yanısıra CAO ve ESH, CRP, albumin gibi inflamasyon belirteçleri açısından da radyografik ve non-radyografik grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu bulgu inflamatuvar biyobelirteçler MR'da gösterilen inflamasyonla karşılaştırılmadığı ve çalışmaya sınırlı sayıda hasta dahil edildiği için genellenebilir bir sonuç olmayabilir.

AxSpA hastalarında periferik artrit varlığının daha yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI) düzeyleri, daha düşük yaşam kalitesi ve daha fazla oranda steroid, konvansiyonel hastalık modifiye edici ve biyolojik ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (30). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak periferik eklem tutulumu olan ve olmayan hastalarda CAO değerleri karşılaştırılmış olup periferik eklem tutulumu olan hastalarda median CAO düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum periferik artrit varlığında da takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CAO'nun yararlı bir inflamatuvar biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın tek merkezli ve retrospektif dizayna sahip olması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Ayrıca CAO'nun uzun süreli takip ve tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki etkinliği değerlendirilememiştir. Yine MR'daki kemik iliği ödeminin varlığı ile CAO düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilememiş olup, bu konuda yapılacak çalışmalar, CAO'nun inflamasyonu yansıtmadaki rolünü daha objektif bir şekilde ortaya koyabilir.

### Sonuç

AxSpA'lı hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan indeksler yoğun poliklinik ortamlarında zaman alıcıdır ve hasta tarafından değerlendirilen indeksler subjektif komponentler de içerdiğinden, olduğundan daha yüksek aktivite skoru değerleriyle sonuçlanabilir. Hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan CRP, ESH gibi biyobelirteçler aktif hastalıkta da normal aralıkta olabilir. Bu nedenle basit ve kolay uygulanabilen, hastalık aktivite indeksleriyle iyi derecede korelasyon gösteren ve hem pozitif hem de negatif akut fazi entegre eden CAO, ESH ve CRP'den daha güvenilir bir belirteç olabilir. CAO'nun takipte ve tedaviye yanıtın



değerlendirilmesinde, akut faz değerleri normal olan hastalarda güvenilirliğine yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### Teşekkür

Prof. Dr. Abdullah Canataroğlu'na teşekkür eder, her zaman saygıyla anarız. Dr. Elif Altunel Kılınc ve Dr. Gizem Kırmızier'e de katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

1. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006;333:581-585.
2. Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res* 2019;7:22.
3. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-970.
4. Maksymowych WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol* 2019;10:305.
5. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:249-253.
6. Rosa Neto NS, de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Screening tests for inflammatory activity: applications in rheumatology. *Mod Rheumatol* 2009;19:469-477.
7. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify?. *Am J Med* 2006;119:166.e17-166.e1.66E28.
8. Au YL, Wong WS, Mok MY, Chung HY, Chan E, Lau CS. Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS?. *Clin Rheumatol* 2014;33:1127-1134.
9. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:900-907.
10. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One* 2019;14:e0225620.
11. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit* 2019;25:1401-1409.
12. Grover HS, Saini R, Bhardwaj P, Bhardwaj A.

- Acute-phase reactants. *J Oral Res Rev* 2016;8:32-35.
13. Kalyoncuoglu M, Durmus G. Relationship between C-reactive protein-to-albumin ratio and the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2020;31:130-136.
14. Arakawa Y, Miyazaki K, Yoshikawa M, et al. Value of the CRP-albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer. *J Med Invest* 2021;68:244-255.
15. Zhong Z, Huang Y, Liu Y, et al. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Dis Markers* 2021;2021:6642486.
16. Pamukcu M, Duran TI. Could C-Reactive Protein/Albumin Ratio be an Indicator of Activation in Axial Spondyloarthritis? *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;30:537-541.
17. Kaplan H, Cengiz G, Şaş S, Eldemir YÖ. Is the C-reactive protein-to-albumin ratio the most remarkable simple inflammatory marker showing active disease in patients with axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol* 2023. doi: 10.1007/s10067-023-06703-8.
18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
19. M van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
20. Önder ENA, Cam FS, Ertan P. Relationship between C-reactive Protein/Albumin Ratio and Subclinical Inflammation in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Akt Rheumatol* 2021;46:479-484.
21. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3663-3672.
22. Enginar AU, Kacar C. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte rate and their seasonal differences in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients using anti-TNF medication. *Bratisl Lek Listy* 2019;120:586-592.
23. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin



- ratio. *Int Immunopharmacol* 2018;62:293-298.
24. Slouma M, Rahmouni S, Dhahri R, Gharsallah I, Metoui L, Louzir B. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, Platelet-to-lymphocyte Ratio, C-reactive Protein to Albumin Ratio, and Albumin to Fibrinogen Ratio in Axial Spondyloarthritis: A Monocentric Study. *Curr Rheumatol Rev* 2021;17:312-317.
25. Sunar İ, Ataman Ş. Serum C-reactive protein/albumin ratio in rheumatoid arthritis and its relationship with disease activity, physical function, and quality of life. *Arch Rheumatol* 2020; 35:247-253.
26. Bozkurt E, Muhafiz E, Sengul D, Uçak T, Atum M. Can the CRP/albumin Ratio be Used as a New Indicator of Activation in Patients with Uveitis? *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:1017-1022.
27. Tamer F, Avcı E. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study. *Croat Med J* 2020;61:333-337.
28. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259:1985-1992.
29. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?. *RMD Open* 2015;1:e000053.
30. López-Medina C, Dougados M, Ruysen-Witrand A, Moltó A. Evaluation of concomitant peripheral arthritis in patients with recent onset axial spondyloarthritis: 5-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 6;21:139.