

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RADYOGRAFİK VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYEL  
SPONDİLOARTRİT HASTALARININ FİZİKSEL  
AKTİVİTE SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Servet AKAR**

**İZMİR**

**AĞUSTOS-2019**

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RADYOGRAFİK VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYEL  
SPONDİLOARTRİT HASTALARININ FİZİKSEL  
AKTİVİTE SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Servet AKAR**

**İZMİR**

**AĞUSTOS-2019**

**TEZ ONAYI**

**Prof. Dr. Servet AKAR** danışmanlığında, **Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI** tarafından hazırlanan “**RADYOGRAFİK VE NON-RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLOARTRİT HASTALARININ FİZİKSEL AKTİVİTE SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**” başlıklı çalışma jürimiz tarafından **TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylarım.**

...../...../.....

**DEKAN**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sırasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI**



## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde tecrübeleriyle bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Servet AKAR' a

Tezimin hazırlanması süresince yardımlarını eksik etmeyen, her daim bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Deniz BAYRAKTAR'a

Tezimin hazırlanma aşamasında emeği geçen yardımlarını eksik etmeyen başta Alev Vayni olmak üzere tüm romatoloji kliniği ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile bana yol gösteren Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Üniversite yıllarımdan itibaren dostluklarını ve sevgilerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Dr. Yılmaz CANKURTARAN ve Dr. Sevinç ÇAĞLAR' a, İzmir'de güzel bir asistanlık geçirmemde büyük payı olan başta Dr. Ece Fulden AYRIM ve Dr. Merve ÖZTÜRK olmak üzere tüm Dokuz Eylül Tıp Fakültesi mezunu dostlarıma, asistanlık süresince birlikte çalıştığım tüm Kâtip Çelebi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi doktorlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime,

Her zaman desteğini hissettiğim, anlayış ve sabrını esirgemeyen, tez süresince manevi destek veren eşim Dr. Öğr. Üyesi Emre Karslı'ya teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe YÜKSEL KARSLI

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Spondiloartritler.....	2
2.2 Ankilozan Spondilit (AS).....	2
2.2.1 Tarihçe.....	2
2.2.2 Tanım.....	3
2.2.3 Sınıflama.....	3
2.2.4 Epidemiyoloji.....	7
2.2.5 Etyopatogenez.....	8
2.2.6 Klinik Bulgular.....	10
2.2.6.1 Kas-İskelet Sistemi Bulguları.....	10
2.2.6.2 Eklem Dışı Bulgular.....	11
2.2.7 Laboratuvar Bulguları.....	12
2.2.8 Görüntüleme Bulguları.....	12
2.2.9 Tedavi.....	15
2.2.9.1 Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ).....	15
2.2.9.2 Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD'lar) ve Glukokortikoidler.....	16
2.2.9.3 TNF- $\alpha$ İnhibitörleri.....	16
2.2.9.4 Diğer Biyolojik DMARDlar.....	17
2.2.11. Spondiloartritler ve Fiziksel aktivite.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1 Çalışmanın Protokolü.....	20
3.2 Veri Toplama Araçları.....	21
3.2.1 Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi.....	21
3.2.2 Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi.....	21
3.2.3 Hastalıkla İlgili Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi.....	21
3.2.4 Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	21

3.2.5 Duygu Durumun Belirlenmesi.....	22
3.2.6 Hareket Korkusunun Belirlenmesi.....	22
3.2.7 Fiziksel Aktivite Seviyesinin Belirlenmesi.....	22
3.2.7.1 Hasta Bildirimine Dayanan Ölçüm.....	22
3.2.7.2 Objektif Ölçüm.....	22
3.3 Veri Analiz Yöntemi.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	39
7. ÖZET.....	40
8. ABSTRACT.....	41
9. KAYNAKLAR.....	42

## KISALTMALAR DİZİNİ

- AB:** Avrupa Birliği
- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACR:** American College of Rheumatology
- AS:** Ankilozan Spondilit
- ASAS:** Assessment of SpondyloArthritis International Society
- ASQoL:** Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire
- axSpA:** Aksiyal Spondiloartritler
- BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi
- BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
- BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CRP:** C-reaktif Protein
- DMARD:** Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
- ERAP:** Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz
- ESSG:** European Spondyloarthritis Study Group
- EULAR:** European League Against Rheumatism
- HAD:** Hastane Anksiyete Depresyon Anketi
- IPAQ:** Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
- IQR:** Çeyreklerarası Aralık
- MET:** Metabolik Enerji Tüketimi
- MHC:** Majör Histokompabilite Kompleks
- MR:** Manyetik Rezonans
- NSAİİ:** Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
- SAA:** Spondylitis Association of America
- SpA:** Spondiloartritler
- SPARTAN:** Spondyloarthritis Research and Treatment Network
- STIR:** Short Tau Inversion Recovery
- USG:** Ultrasonografi



## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. Tablo 1. Modifiye New York Kriterleri 1984.....	4
Tablo 2. Spondiloartropati ESSG Kriterleri.....	5
Tablo 3. Aksiyal Spondiloartrit Açısından ASAS Kriterleri.....	6
Tablo 4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri.....	7
Tablo 5. Sakroiliitin Modifiye New York Kriterlerine Göre Radyolojik Olarak Derecelendirilmesi.....	13
Tablo 6. Grupların Fiziksel Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 7. Grupların Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması.....	24
Tablo 8. Radyografik axSpA ve Non-radyografik axSpA Hastalarının Klinik Özellikler ve Subjektif Fiziksel Aktivite Yönünden Karşılaştırılması.....	26
Tablo 9. Grupların Fiziksel Aktivite Açısından Karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Tüm axSpa Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler.....	28
Tablo 11. Radyografik axSpA Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler.....	30
Tablo 12. Non-Radyografik axSpA Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler.....	32

## 1-GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA) ortak genetik yatkınlık faktörleri yanında bazı klinik ve radyolojik özellikleri de paylaştan heterojen bir grup hastalık için kullanılan bir terimdir. Bu grupta yer alan hastalıkların en önemli ortak klinik özellikleri aksiyal iskeleti ilgilendiren inflamasyona neden olmalarıdır. Ayrıca bu grupta yer alan hastalıkların özellikle alt ekstremitte büyük eklemlerini asimetrik etkileyen periferik artrit ve entezite yol açtıkları da bilinmektedir (1). Son yıllarda bu konudaki belki en önemli gelişme; SpA grubu hastalıkların (a) ön planda aksiyal etkilenme ile seyreden aksiyal SpA (axSpA) ve (b) daha çok periferik (artrit, entezit ve daktilit) tutulumlarla giden periferik SpA olarak iki grupta incelenir hale gelmesidir (2,3).

Fiziksel aktivitenin sağlıkla ilgili birçok yararı olabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, spondiloartrit gibi kronik hastalıklar, fiziksel fonksiyonlarda kısıtlılığa sebep olarak fiziksel aktivite seviyesinin azalmasına sebep olabilmektedir (4). Spondiloartritli hastalarda fiziksel aktivite seviyesinin sağlıklı kontrollere oranla daha az olduğu (5), bu farkın özellikle şiddetli aktiviteler sırasında geçirilen zaman açısından farklı olduğu gösterilmiştir (6,7). Buna ek olarak, yüksek hastalık aktivitesinin de daha az fiziksel aktiviteye katılımı ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). SpA'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin de arttığı bilinmektedir. Bu hastalarda hastalığa ve inflamasyonun kendisine ek olarak, fiziksel aktivite seviyesinin azalması kardiyovasküler morbidite açısından hazırlayıcı olabilir. Bu nedenle, bu hastalık grubunda fiziksel aktivite seviyesinin bilinmesi önem arz etmektedir. Her ne kadar hastalık aktivitesi ile fiziksel aktivite seviyeleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiş olsa da axSpA alt gruplarında fiziksel aktivite seviyeleri hakkında bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ulaşılmaması beklenen temel hedef, spondiloartrit hastalarında farklı alt tipler (radyografik vs. non-radyografik) arasında fiziksel aktivite seviyesinin karşılaştırılmasıdır. Buna ek olarak, fiziksel aktivite seviyesinin klinik özelliklere (hastalık süresi, hastalık şiddeti, hastalık aktivitesi, kullanılan ilaç tipi vb.) göre incelenmesi yani fiziksel aktivite seviyesi ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin belirlenmesi, ikincil olarak hedeflenmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Spondiloartritler**

Spondiloartrit (SpA), romatoid faktör ve anti-nükleer antikörlerin negatif bulunduğu, benzer klinik, patofizyolojik, genetik ve radyolojik özelliklere sahip bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ankilozan spondilit (AS) bu grubun prototip hastalığıdır. Diğer alt gruplarını psöriyatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artritler (Enteropatik Artritler) ve ayrımlaştırılamayan spondiloartritler (undiferansiye SpA) oluşturmaktadır (1,9,10). Bu gruptaki hastalıkların çoğunun HLA-B27 ile birlikteliği mevcuttur.

### **2.2 Ankilozan Spondilit (AS)**

#### **2.2.1 Tarihçe**

AS tanımı her ne kadar 1800'lerin sonuna doğru yapılsa da 17. ve 18. yüzyıllarda postmortem incelenen örneklerde sakroiliak eklem, vertebral eklemler ve apofizyal eklemlerdeki füzyonun sebep olduğu dramatik fenotip saptanmıştır. Bernard Connor, 1693 yılında yayınlanmış bir yazısında ankiloze olmuş bir omurgayı tarif etmiş ve iliak kemikler ile sakrumun, ayrıca kostavertebral eklemlerin birleşmiş olduğunu bildirmiştir (11). Krebs, Scott, Forestier eş zamanlı olarak 1930'da radyografik tanımların da eklenmesiyle sakroiliiti tanımlamışlardır (12). İkinci Dünya savaşından sonra AS'nin kalıtsal doğası saptanmış ve büyük kohort çalışmalarının tanımlamasıyla 1960'larda tanısal kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler ağrı, sertlik, lomber ve torasik omurganın kısıtlı hareketlerine ek olarak radyografide sakroiliit varlığının önemine vurgu yapmıştır (2). 1973'de HLA-B27 ile güçlü ilişki bulunmasının ardından hastalığa karşı farkındalık artmıştır. Önceden 10:1 olduğu düşünülen erkek:kadın oranının daha düşük seviyede olduğu görülmüştür. Zamanla sakroiliit bulguları ortaya çıkmadan ve tanı konulmadan yıllar önce semptomların başladığı fark edilmiştir (13). İleri radyografik sakroiliitin tanısal kriter olarak yetersizliği, 1990'larda erken evre hastalığı olanlarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile spinal ve sakroiliak inflamasyonun saptanmasıyla vurgulanmıştır.

### 2.2.2 Tanım

Aksiyal spondiloartrit (axSpA) genellikle aksiyal iskeleti etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. axSpA terimi, sakroiliak eklem veya omurgada grafide görülebilen yapısal hasarı olan (AS; radyografik aksiyal spondiloartrit olarak da adlandırılır) ve yapısal hasarı olmayan (non-radyografik aksiyal spondiloartrit olarak adlandırılır) hastaları kapsar.

axSpA'nın en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterli bel ağrısıdır. Hastalığın temel patolojik özelliği ise ağırlıklı olarak sakroiliak eklemlerde olmak üzere aksiyel omurgayı etkileyen inflamasyon ve yeni kemik oluşumudur (15).

AS'de hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından tanı konulmasına kadar yaklaşık olarak bir dekatlık bir gecikme söz konusudur (13). İnflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar, hastalığın sinsi olarak başlaması ve genellikle radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi tanısal gecikmenin başlıca nedenleri arasında sayılabilir (13,16). Bu gecikmeleri önlemek amacıyla hastalığın daha erken tanınması ve tedaviye daha erken ve etkin başlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir.

Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyredebilir. Ancak hastalık aktivitesi genellikle devamlı olup, uzun süreli remisyonlar nadirdir. Hastalık tedavi edilmediği takdirde önemli mortalite ve morbiditeye yol açar (17,18)

### 2.2.3 Sınıflama

AS sınıflaması açısından tanımlanan ilk kriterler 1961'de Roma konferansı sırasında sunulmuştur (19). Bu kriterlerde sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısı konulabileceği öne sürülmüştür. Ancak bu kriterlerin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur (20). New York'da 1966 yılında geliştirilen New York kriterlerinde hastalığın seyrinde hemen hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiği ve bunun AS'in ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroiliit varlığı gerekli görülmüştür. İnflamatuvar bel ağrısı; AS'li hastaların %70-

80'inde görüldüğünden inflamatuvar bel ağrısı AS için 1984 yılında modifiye New York kriterlerine dahil edilmiştir. Bu kriterler üç klinik kriterden (inflamatuvar bel ağrısı, lomber omurgada hareket kısıtlılığı ve göğüs genişlemesinde sınırlanma) herhangi biriyle birlikte direkt grafide gelişmiş sakroiliitin saptanmasını gerektirmektedir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Modifiye New York Kriterleri 1984

<b>Klinik Kriterler</b>
En az 3 aydır var olan, egzersizle düzeliş istirahitle geçmeyen bel ağrısı
Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet için normal değerlere göre azalma
<b>Radyolojik Kriterler</b>
Unilateral evre 3-4 sakroileit
Bilateral evre 2-4 sakroileit
<b>Kesin AS:</b> klinik kriterlerden herhangi birisi ile unilateral evre 3-4 veya bilateral 2-4 sakroileit varlığı
<b>Olası AS:</b> Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

1990 yılından sonra Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group; ESSG) kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2). ESSG kriterleri ile karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belirli bir alt tipe uymayan hastalar, yani sınıflanamayan spondiloartrit (uSpA) hastaları ilk defa tanımlanmıştır. AS açısından birçok hastada tanısız radyolojik değişikliklerin yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada başlangıç döneminde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (3).

Tablo 2. Spondiloartropati ESSG Kriterleri

<b>İnflamatuvar Bel Ağrısı</b>		
40 yaş öncesi başlangıç		
Sinsi başlangıç	<b>veya</b>	<b>Sinovit</b>
Üç aydan uzun süren yakınma		asimetrik
Sabah tutukluğu		ağırlıklı olarak alt ekstremitede
Egzersizle azalma		
+		
<b>Aşağıdakilerden biri</b>		
Entezit (Topuk)		
Pozitif Aile Öyküsü		
Psöriazis		
Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit		
Artritten önceki bir ay içinde üretrit-servisit-diyare		
Gluteal bölgede ağrı (yer değiştirebilen)		
Sakroiliit		

2009 yılında, Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS) görüntüleme, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarına dayanan yeni sınıflama kriterlerini ileri sürmüşlerdir (16). Bu kriterlerle, 45 yaşından genç ve ardışık üç aydır bel ağrısı devam eden, MR’da veya grafide sakroiliit saptanan ve SpA açısından karakteristik en az bir klinik veya laboratuvar bulgusu olan kişiler SpA olarak sınıflanabilmektedir. Ayrıca, giriş kriterleri ile birlikte HLA-B27 pozitif olan bireyler de görüntüleme olmaksızın SpA klinik, muayene veya laboratuvarında iki pozitif bulgu varlığında da axSpA olarak sınıflanabilmektedir. ASAS kriterleri ile ilk defa axSpA sınıflaması içinde klasik AS (radyografik axSpA) yanında non-radyografik axSpA alt grubu da yer almıştır. Bu tanımlamada axSpA semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroiliit geliştirmeyen yani modifiye New York kriterlerini karşılamayan hastalar non-radyografik axSpA grubu altında toplanmışlardır (Tablo 3) (2). ASAS kriterlerinin axSpA sınıflamasında duyarlılığı %83, özgüllüğü %84’ tür (22).

Tablo 3. Aksiyal Spondiloartrit Açısından ASAS Kriterleri

<b>≥ 3 ay bel ağrısı ve semptom başlangıç yaşı &lt;45 yaş hastalarda</b>	
Görüntülemelerde sakroiliit	HLA B27 pozitifliği
+	veya
≥ 1 SpA bulgusu*	≥ 2 diğer SpA bulgusu*
<b>*Görüntülemelerde sakroiliit</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• MRI’da SpA ilişkili sakroiliiti şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroiliit</li><li>• Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit</li></ul>	
<b>* SpA bulguları</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• Artrit</li><li>• Entezit (topuk)</li><li>• Üveit</li><li>• Daktilit</li><li>• Psöriazis</li><li>• Crohn hastalığı/Ülseratif kolit</li><li>• Non-steroid antiinflamatuar ilaçlara iyi yanıt</li><li>• Ailede SpA öyküsü</li></ul>	

axSpA için en tipik semptom inflamatuvar bel ağrısıdır (23). İnflamatuvar ve mekanik bel ağrısının ayrımı için çeşitli sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Farklı gruplar tarafından önerilen inflamatuvar bel ağrısı kriterleri Tablo 4’te yer almaktadır. Kronik bir ağrı olan inflamatuvar bel ağrısının başlangıcı genellikle sinsidir, bel ile kalça bölgesinde daha derinde hissedilir. Diğer bir belirgin özellik sabah sertliğidir ve 30 dakika veya daha uzun sürer, aktivite ile azalır, hareketsizlik ile geri gelir. Her ne kadar başlangıçta sırt ağrısı aralıklı olsa da zamanla daha kalıcı hale gelir. Ağrının gece artması yaygındır, özellikle gecenin ikinci yarısında hastayı kalkmaya ve hareket etmeye zorlar. Ağrı genellikle torasik omurgada da ortaya çıkar.

Tablo 4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

<b>Calin Kriterleri*</b>	<b>Berlin Kriterleri**</b>	<b>ASAS Kriterleri***</b>
40 yaş altı başlangıç	>30 dakika sabah sertliği	40 yaş altı başlangıç
Bel ağrısının >3ay sürmesi	Egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah sertliği	Değişken gluteal ağrı	İstirahatle düzelmeme
Egzersizle düzelme		Gece ağrısı (kalkmakla iyileşen)

\*Beş özellikten dördünün varlığı gereklidir.

\*\* Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve üç aydan uzun süreli hastalarda dört kriterden ikisi olmalıdır.

\*\*\* 5 özellikten dördünün varlığı gereklidir.

#### 2.2.4 Epidemiyoloji

Hastalık genellikle yaşamın üçüncü dekatında başlarken, HLA-B27 pozitifliği olanlarda HLA-B27 negatif olanlara göre beş yıl önce başlamaktadır (22,27). Erkek:kadın oranı radyografik axSpA'da 2-3:1 şeklindedir, ancak non-radyografik axSpA'da erkek:kadın oranı eşit olabilir hatta bazı serilerde kadınlarda daha yüksek oranda bildirilmektedir (22,28). Bazı çalışmalarda, radyografik axSpA'lı hastalara göre non-radyografik axSpA'lı hastalarda HLA-B27 prevalansı daha düşük bulunmuştur (21).

AS'nin bir topluluktaki oranı ile HLA-B27 prevalansı paralellik göstermektedir. Avrupa kökenli toplumlarda HLA-B27 pozitifliği %8 oranında ve AS %0,5 oranında görülmektedir (29). Daha düşük HLA-B27 prevalansı olan Afro-Amerikalılar'da AS daha az sıklıkta görülmektedir (30). AS'nin tüm tipleri için (periferel tipler dahil) havuz prevalans Güney Doğu Asya'da %0-20, Kuzey Kutup topluluklarında %1-61 arasında değişmektedir (29). axSpA'nın raporlanan prevalansı değişik çalışmalarda %0-32 ve %1-4 arasında değişmektedir. Birleşik Devletler'de



aksiyal spondiloartrit in yetişkinlerdeki tahmini prevalansı %0,9-1,4 olarak bildirilmiş olup romatoid artirit ile benzerlik göstermektedir (14).

Türkiye'deki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma Yenal ve arkadaşları tarafından, 1977'de askerlik görevini yapmakta olan 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans %0,14 olarak belirlenmiştir (31). İzmir ili Balçova ve Narlıdere ilçelerinde 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada SpA prevalansı araştırılmış, erkeklerde bu oran %0,54, kadınlarda %0,44 ve ortalama olarak toplamda %0,49 olarak rapor edilmiştir (32).

### 2.2.5 Etyopatogenez

AS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. AS'li ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda %90 üzerinde kalıtsallığın rol oynadığı gözlenmiştir (33). Yapılan geniş bir çalışmada genetik predispozisyon majör histokompabilite kompleks (MHC) varyantlarına (temel olarak HLA-B27, ayrıca HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 ve HLA-DPB1) %20,4 oranında ve non-MHC varyantlarına %7,4 oranında dayandırılmıştır (34). HLA-B27'ye ek olarak iki ileri genetik lokasyonun daha AS ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunlar endoplazmik retikulumda eksprese olan ve immün efektör hücrelere MHC sınıf 1 sunumu için peptid hazırlayan endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP) ile T-helper hücrelerden ve diğer proinflamatuvar hücrelerden interlökin 17 salınımını aktive eden interlökin 23 reseptörüdür. Özellikle HLA-B27 pozitif olgularda ERAP-1 ile ilişki saptanmıştır.

axSpA vakalarının %15-20'si klinik olarak inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis veya reaktif artrit ile klinik olarak ilişkilidir (35,36). Bu durum, dermal (psöriazis) ve mukozal (inflamatuvar barsak hastalığı) bariyer hasarı ve buna bağlı immün sistemin mikroorganizmalara maruziyetinin patogenezi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda mikrobiyanın değiştiği tanımlanmış, intestinal mikrobiyanın spondiloartiritte ayrıca rol oynayabileceği öne sürülmüştür (37,38). Anti-CD74 antikörlerinin axSpA tanısında rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Yine de bu bulguların doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (39,40).

T-helper 17 hücreleri interlökin 23 ile uyarılma sonrasında interlökin 17 salgırlar. Bununla birlikte, AS'li ve psöriatik artiritli hastalarda interlökin 17 sadece T hücrelerinden salgılanmaz, mast hücreleri ve granüositler gibi dokuda etkili doğal immün sistem hücreleri tarafından da üretilir. İnsan mast hücreleri kendi başlarına interlökin 17 üretmez, fakat eksojen interlökin 17'yi reseptör aracılı endositoz ile yakalar, böylece sonradan stimülasyonla salgılayabilir (41,42,43).

İnterlökin 17'nin ayrıca yeni kemik oluşumu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir, bu durum farmakolojik olarak interlökin 17A blokajı ile durdurulabilir fakat interlökin 17'nin kemik oluşumu üzerindeki etkisi hala tam anlamıyla açıklanamamıştır (44). İnterlökin 23'ün sistemik fazla üretimi hayvan modellerinde spondiloartirite benzer şekilde entezite neden olmuştur, bu durum interlökin 23'ün entezitte patojenik rol oynadığı fikrini güçlendirmektedir (45). İnterlökin 23'ün, AS'li hastaların omurgalarının subkondral kemik iliğinde, osteoartrit hastalarının omurgalarındaki subkondral kemik iliğine kıyasla daha fazla sentezlendiği bulunmuştur (46).

SpA'nın karakteristik inflamasyonu sakroiliak eklemler, entezisler ve omurgadaki kıkırdaklar ve kemikler arasındaki ara yüzde izlenmektedir. İntlamasyonun başlangıcı (ve muhtemelen devamı) açısından mekanik stres önemli olabilir ve hastalık sürecinin neden çoğunlukla iskeletin ağırlık taşıyan kısımlarını etkilediğini açıklayabilir. İntlamasyona ek olarak, axSpA sakroiliyak eklem ve omurga başta olmak üzere yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. AS'li hastalardan elde edilen faset eklemlerin incelemesi, bu hastaların faset eklemlerinde kıkırdak dejenerasyonu tarafından hızlandırılan ve kondrosit hipertrofisi ile olmayan kıkırdak füzyonu ile ankilozu ortaya koymuştur (47,48,49).

Moleküler düzeyde, axSpA'da kemik proliferasyonunun kemik morfogenetik proteinleri (*bone morphogenetic proteins*), Wingless yolağı proteinleri, *hedge-hog* proteinleri ve fibroblast büyüme faktörleri ile bunların sıralı sinyal sıralı dizilerinden yönetildiği yönünde bulgular elde olunmuştur (48,50). Kemik proliferasyonu sklerostin, dickkopf-1, noggin tarafından inhibe edilmektedir ve AS'li hastaların

serumlarındaki düşük düzey sklerostin ve dickkopf-1, omurgada daha fazla sindesmotit oluşumu ile ilişkilidir (51,52). Ayrıca daha yüksek düzeylerdeki noggin–IgG veya sklerostin–IgG ya da ikisinin birlikteki düzeyleri AS’li hastaların serumlarında tanımlanmıştır. Bu durum AS hastalarındaki yeni kemik oluşumunun artışına katkıda bulunabilir. C-reaktif protein (CRP), matriks metaloproteinaz–3, vasküler endotelyal büyüme faktörü, kalprotektin ve visfatin gibi birkaç biyobelirteçin de omurgadaki yapısal hasarla ilişkisi tanımlanmıştır (53,54).

MR görüntüleme çalışmaları aksiyal iskeletteki inflamasyondan yeni kemik oluşumuna kadar olan süreçle ilgili daha iyi fikir edinilmesini sağlamıştır. Bu çalışmalar yeni kemik oluşumu için uyarı oluşan bölgelerde aktif inflamatuvar lezyonların (MR’da kemik iliği ödemi olarak görülür) daha sonra onarım lezyonlarına (MR’da yağlı lezyon olarak görülür) dönüştüğünü göstermiştir (55,56).

## **2.2.6 Klinik Bulgular**

Hastalığın klinik bulgularını kas-iskelet sistemi bulguları ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak iki grup halinde incelenebilir.

### **2.2.6.1 Kas-İskelet Sistemi Bulguları**

Hastalar genellikle pelvis ve bel bölgesinde daha belirgin olan kronik omurga ağrısı ve sertlik tanımlarlar, fakat omurganın bütün kısımları etkilenebilir. Tipik olan, klinik olarak tanımlanmış inflamatuvar bir bel ağrısıdır. Hastalar sabahları yani dinlenmekle ortaya çıkan, egzersiz ile rahatlayan, künt, kronik (en az üç aydır devam eden), 30 dakika üzerinde sabah tutukluğunun eşlik ettiği ve sıklıkla bel bölgesinde görülen ağrıdan şikayetçidir. Ayrıca, tipik olarak gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyandıklarını bildirebilirler (24,25,26).

İnflamasyon ve inflamasyon sonucu olarak aksiyal iskelette yapısal hasar oluşabilir, bu da omurga hareketlerinde kısıtlanmayla sonuçlanabilir. Artrit ve entezit en sık periferik bulgulardır ve hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. AS’li hastaların yaklaşık yarısında hastalığın bir döneminde periferik eklemlerde artrit veya periferik entezit vardır. Bu bulgular, belirgin olarak alt ekstremitelerde sıklıkla

asimetrik olarak saptanır(57). Eklemler genellikle şiş ve ağrılıdır. Entezitler tipik olarak kalkaneusta aşil tendonunun veya plantar fasya yapışma noktasında gözlenir fakat inflamasyon her entezis bölgesinde olabilir. Tendovajinitin sonucu olarak el ve ayak parmaklarındaki şişme daktilit olarak adlandırılır. Daktilit (sosis parmak), SpA için spesifik olmasa da çok karakteristiktir. AS’de nadir görülmesine rağmen ReA ve PsA’de daha sıklıkla görülür.

#### **2.2.6.2 Eklem Dışı Bulgular**

Üveit en sık görülen ekstraartiküler tutulumdur ve tipik olarak anterior üveit olarak ortaya çıkar. AS’li hastalarda yaşam boyu %30-40 anterior üveit görülebileceği bildirilmiştir (58). Anterior üveit akut başlangıçlıdır, anidir, tek taraflıdır ve sıklıkla bir gözden diğerine geçer, sirkülimbal ciddi hiperemi, ağrı, fotofobi ve görme kaybı eşlik edebilir.

AS’li hastaların %10’dan fazlasında psöriazis, %5-10’ında inflamatuvar barsak hastalığı görülmektedir. Crohn hastalığı ülseratif kolite göre fazla gözlenmektedir. HLA-B27 pozitifliği ve erkek baskınlığı üveit olan AS’li hastalarda daha fazla görülürken, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda daha az görülmektedir. Ayrıca AS’li hastaların yaklaşık yarısında kolon ve distal ileumdan alınan biyopsi materyallerinde mikroskopik inflamatuvar lezyonlar saptanmıştır (59).

AS’de aort yetmezliği ve kalp iletim defekti riski artmıştır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık açısından muhtemelen artmış bir risk söz konusudur (60). İlerlemiş hastalıkta kostavertebral ve kostasternal füzyon oluşmaktadır. Kısıtlanmış göğüs ekspansiyonu sonucu restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır (61). Akciğer parankim tutulumunun çok nadir görüldüğü bilinmektedir mesela nadiren yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi ile trakeobronkomegali, mediastinal lenfadenopati, bronşial duvar kalınlaşması ve bronşiolitis obliterans görüntülenebilir (62).

AS’li hastalarda görülen renal tutulum tipleri sekonder AA tipi amiloidoz, IgA nefropatisi, nadiren glomerulonefrit, NSAİİ kullanımına bağlı nefropati ve

nefrolitiazistir (61). Hastaların %35'inde mikroskopik hematüri ve proteinüri saptandığı bildirilmiştir (63).

AS'de omurga ve periferik kemiklerde osteoporoz yaygındır. Bu hastalarda trabeküler kemiklerdeki sindesmofit ve osteoporozun neden olduğu spinal rijiditeye bağlı spinal kırık oranı %10'lara kadar çıkmaktadır ve bu durum ciddi omurilik hasarıyla ilişkili olabilmektedir (64). Non-radyografik axSpA'lı hastalarda saptanan kemik kaybının inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (65).

### **2.2.7 Laboratuvar Bulguları**

Çoğu inflamatuvar romatizmal hastalıkta olduğu gibi AS'de de akut faz reaktanları yüksek saptanır. AS'li hastaların %75'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanmıştır, ancak akut faz reaktanlarının hastalık aktivasyonu ile korelasyonu özellikle romatoid artrit kadar iyi olmayabilir (66). Kuzeyli toplumlarda HLA-B27 antijeni hastaların %90 veya daha fazlasında pozitif saptanmıştır ancak ülkemizde bu oranın çok daha düşük olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, AS'nin HLA-B27 negatifliğinde de oluşabilmesi ve HLA-B27'nin sağlıklı popülasyonda da pozitif olabilmesi nedeni ile HLA-B27'nin rutin taramada kullanılması önerilmez (67).

### **2.2.8 Görüntüleme Bulguları**

axSpA'nın doğru ve erken tanısında görüntüleme kritiktir. Çoğu hastada hastalık sakroiliak eklemi etkilediği için, axSpA tanısında sakroiliak eklem görüntülenmesi önemli bir role sahiptir (68). Direk konvansiyonel grafiler, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), MR ve sintigrafi kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemlere ek olarak son yıllarda popüler olan ve AS'de özellikle tedavi izleminde kullanımı araştırılan bir diğer yöntem 18-florodeoksiglüköz pozitron emisyon tomografisidir (18-FDG-PET) (69).

Kısa hastalık süresine (3 yıla kadar) sahip hastaların bile sadece %30-50'lik kısmında diğer ileri tanısal işlemleri gereksiz kılacak kadar belirgin radyografik sakroiliit görülebilir ve genellikle bilateraldir (70). Genellikle bu oran hastalığın tanı

anındaki süresi ile ilişkilidir ve %22-77 arasında değişmektedir (71). Sakroiliit varlığı ve derecelendirilmesi radyolojik olarak Modifiye New York kriterlerine göre yapılır (Tablo 5).

Tablo 5. Sakroiliitin Modifiye New York Kriterlerine Göre Radyolojik Olarak Derecelendirilmesi

<b>Evre 0</b>	Normal, sakroiliak eklem normal görünümde
<b>Evre 1</b>	Kuşkulu, özgül olmayan değişimler var
<b>Evre 2</b>	Minimal sakroiliit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon
<b>Evre 3</b>	Orta derecede sakroiliit, eklem her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında yalancı genişleme veya daralma
<b>Evre 4</b>	Ankiloz, eklemdede tam füzyon

Genellikle ilk seçilecek yöntem direkt grafidir, ancak erken axSpA'lı hastalarda sakroiliak eklem radyografisinin kısıtlılıkları bulunmaktadır(72). Yapısal değişikliklerin meydana gelmesi için genellikle aylardan yıllara kadar olan zaman gereklidir (73). Ayrıca sakroiliak eklem radyografisinin yorumlanması sıklıkla zordur. Deneyimli yorumlayıcılar arasında bile ciddi farklılıklar raporlanmaktadır (74,75).

Tekrarlı MR görüntülemeleri axSpA'nın tanısı ve ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Aktif inflamatuvar değişikliklerin (kemik iliği ödemi) tespiti için T2 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar veya *short tau inversion recovery* (STIR) sekansı, erozyon, skleroz, ankiloz ve yağlı değişiklik gibi yapısal hasar lezyonları için T1 ağırlıklı sekans kullanılmalıdır. Kemik ve kıkırdak arasında iyi kontrast verdiği için gradiyent eko sekansı yardımcı olabilir fakat rutin kullanıma girmemiştir (76).

ASAS grubu axSpA sınıflaması için MR'daki aktif sakroiliitin tanımını yakın zamanda güncellemiştir. Bu tanıma göre, MR'da subkondral bölgede kemik iliği ödeminin varlığı gerekli ve yeterlidir. Sakroiliak eklemler için yağ baskılı, T2 ağırlıklı veya STIR sekansında, iki veya daha fazla lezyon bir kesitte veya bir lezyon

iki veya daha fazla ardışık kesitte olacak şekilde subkondral veya periartiküler kemik iliği ödemi (düz çözünürlük 0.4-0.6, kesit kalınlığı 3-4 mm) gereklidir. Yalnızca sakrumda veya hem sakrum hem de iliumda kemik iliği ödemi olması SpA açısından bağımsız bir belirleyicidir (77,78). Post inflamatuvar yapısal değişiklikler, özellikle erozyonlar, ayrıca subkondral skleroz, yağlı lezyonlar, eklem aralığındaki değişiklikler de dikkate alınmalıdır (79,80,81).

Sakroiliak eklemler ile omurgada subkondral bölgedeki ödem ve erozyon alanları, iyileşme ve yağlı dejenerasyona ve takiben ikincil kemik oluşumuna gidebilir (82,83). Eğer klinik endikasyon varsa, büyük eklemler entesit, tendinit, bursit ve sinovit gibi ek lezyonları saptamak için belli yerlerden görüntülenebilir (84). Sakroiliak eklem BT'si yapısal hasar tespiti (özellikle erozyonlar) için altın standarttır, fakat sakroiliak eklemlerin konvansiyonel radyografisi ve MR görüntüleme de yapısal hasarın değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Omurganın görüntülenmesi (radyografi veya MR) erken tanıda genellikle gerekli değildir, çünkü aktif inflamatuvar değişiklikler ve yapısal hasar sıklıkla ilk olarak sakroiliak eklemlerde ortaya çıkar, fakat ayırıcı tanının bir parçası olarak düşünülebilir (85). Vertebraların konkav yüzündeki erozyon ve sonrasında gelişen reaktif skleroz nedeniyle özellikle lomber bölgede ön kısımların bombeleşmesinin kaybolması sonucu 'kare vertebra' oluşur (86). Direk radyografilerde, daha sık torakal omurgada görülen vertebra korpusunun ön köşelerinde skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünüm 'romanus lezyonu' (shiny corners) olarak tanımlanmıştır. Sindesmofit, intervertebral disklerin anulus fibrozis denin dış tabakasının vertebra köşelerine yapıştığı yerlerdeki entezit ile başlar, ardından anulus fibrozisin dış kenarı boyunca ilerleyen kemikleşme, vertebralar arası ince kemik köprüler oluşturur. Yukarı doğru ilerler ve ince yapıdadırlar (87). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde en kolay tanınan radyografik görüntü olan bambu kamışı görünümü ise sindesmofitlerin çok seviyeli, simetrik oluşumu ve apofizer eklemlerin sklerozu sonucu ortaya çıkar.

### **2.2.9 Tedavi**

Güncel uluslararası hastalık yönetimi önerileri (ASAS/EULAR [Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism] ve ACR/SAA/SPARTAN [American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network]) benzerdir. axSpA açısından tedavi hedefleri; semptomları azaltma, omurga hareketliliğini ve normal postürü koruma ve geliştirme, fonksiyonel kısıtlılıkları azaltma, çalışma yeteneğini koruma ve hastalıkla ilişkili komplikasyonları azaltmayı içermelidir. Ana tedavi hedefi remisyon olarak tanımlanmış, ikinci hedef ise düşük hastalık aktivitesi olarak belirlenmiştir. axSpA'nın hem radyografik hem de non-radyografik formu için remisyon, düşük BASDAI skoru ve normal CRP değeri ya da düşük CRP veya ESR değerini içeren düşük ASDAS değeri olarak tanımlanmıştır.

#### **2.2.9.1 Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

Ağrı ve sertlik için siklooksijenaz 2 inhibitörlerini de içeren NSAİİ'lar ilk basamak tedavisidir. Aktif ve semptomatik hastalıkta sürekli NSAİİ tedavisi önerilir ve dozlar semptomların ciddiyetine göre ayarlanabilir. NSAİİ'ler siklooksijenaz enzim aktivitesini inhibe eder, prostaglandin aktivitesini baskılar ve inflamasyonu azaltarak etki gösterir. NSAİİ etkinliği açısından radyografik ve non-radyografik axSpA'lı hastalar açısından belirgin bir fark yoktur (88). Hastalar genellikle iki gün içerisinde NSAİİ'a yanıt vermektedir ve yanıt verenlerde ilk 24 haftada cevap oranı giderek artmaktadır (89).

Hastalığın erken safhalarındaki hastalar açısından NSAİİ daha etkili gözükmektedir, erken dönem hastalıkta (<3 yıl) %35 klinik remisyon gözlenirken (89), geç dönem hastalıkta bu oran %12-15'dir (90,91). axSpA'lı hastalarda NSAİİ tedavisi inflamasyonda azalma ve artmış mobilite ile ilişkili bulunmuş bu durumun kardiyovasküler morbiditeyi azaltabileceği düşünülmüştür. Yine de hastalar uzun dönem tedavinin kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskleri hakkında bilgilendirilmelidir (88).



### **2.2.9.2 Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD'lar) ve Glukokortikoidler**

Metotreksat, sulfasalazin veya leflunomid gibi konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar genellikle aksiyal tutulumunun tedavisinde etkili değildir, fakat periferal tutulum varlığında bu ajanların tedavide sınırlı rolü olabilir (92,93).

Sakroiliak eklemlerde, bir veya iki periferal eklemden veya entezislerde lokal inflamasyonu olan hastalar açısından lokal glukokortikoid enjeksiyonu kullanılabilir. Bununla birlikte, tendon rüptürü riskinden dolayı aşıl, patellar veya quadriseps tendonlarının peritendon enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.

Glukokortikoidlerin uzun dönem kullanımı vertebral osteoporoz riskini arttırdığı için göreceli olarak kontraendikedir, fakat ciddi üveit veya inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar için kaçınılmaz olabilir.

### **2.2.9.3 TNF- $\alpha$ İnhibitörleri**

Ülkemizde, Avrupa Birliği (AB), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve dünyanın birçok başka yerinde AS için beş TNF- $\alpha$  inhibitörü onay almıştır. Bunlar, infliksimab (95), etanersept (96), adalimumab (94,97), golimumab (98) ve sertolizumabdır (99).

Monoklonal antikorların aksine etanersept aktif inflamatuvar barsak hastalığı için etkili bulunmamıştır ve kanıtlar etanersept dışındaki monoklonal antikorların üveit ve psöriazis sonuçlarının da daha iyi olduğunu göstermektedir (93,100).

Bir faz 3 çalışmanın sonucunda İnfliksimab haricindeki TNF- $\alpha$  inhibitörleri non-radyografik SpA için Avrupa Birliği'nde onaylanmıştır (99). Bir meta-analizde, nonradyografik axSpA olan hastalarda ile radyografik axSpA olan hastaların TNF- $\alpha$  inhibitörlerine cevabı benzer çıkmıştır (101). CRP yüksekliği veya MR görüntülemeye inflamasyon pozitifliği olan radyografik axSpA hastalarının negatif olanlara göre tedavi cevabı daha iyi olmasına rağmen, tedavi için bu pozitiflik şart değildir (101). axSpA'lı hastalarda artmış CRP, kısa semptom süresi (veya genç yaş)

ve MR görüntülemelerde aktif inflamasyon varlığı TNF- $\alpha$  inhibitörlerine iyi cevap için en iyi belirleyiciler olarak görülmektedir (102).

Aktif enfeksiyon varlığı veya yüksek enfeksiyon riski, ileri kalp yetmezliği, lupus, multipl skleroz ve kanser TNF- $\alpha$  inhibitör tedavisi için kontraendikasyonlardır. Hastalar latent veya aktif tüberküloz için test edilmelidir. Eğer tüberkülozun herhangi bir formu varsa, tedavi TNF- $\alpha$  inhibitörü uygulamasından önce başlamalıdır. Hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni taşıyıcıları profilaktik olarak tedavi edilmelidir ve HBV çekirdek antijenine karşı antikor olan hastalar reaktivasyon için monitörize edilmelidir. Son bilgiler gebelik sırasında TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin dikkatli kullanımını desteklemektedir (103).

#### **2.2.9.4 Diğer Biyolojik DMARDlar**

İnterlökin 1 reseptör antagonisti olan anakinra ve T hücre modülatörü olan abatacept AS'li hastalar açısından küçük prospektif açık etiketli bir çalışmada test edilmiş (93,100) ve plasebo cevaba göre beklenen üstünlük sağlanamamıştır. Benzer bir prospektif açık etiketli çalışmada B hücreleri üzerindeki CD20'ye karşı monoklonal antikor olan rituksimab ile yetersiz sonuç elde edilmiştir (104,105). İnterlökin 6 reseptörüne karşı monoklonal antikor olan tosilizumab (106) ve sarilumab (107) iki ayrı plasebo kontrollü, çift kör çalışmada AS'li TNF- $\alpha$  inhibitörünü hiç kullanmamış hastalarda denenmiş ve plaseboya göre üstünlük saptanmamıştır.

İki faz 3 çalışmada, AS'li hastalarda anti-interlökin-17 inhibitörü olan sekukinumab ümit vaad edici bulunmuş ve çalışmaların sonuçlarına göre AS açısından ülkemizde, AB, ABD ve dünyanın diğer kısımlarında onay almıştır (108). TNF- $\alpha$  tedavisinin başarısız olduğu veya başka sebeplere bağlı kesildiği bir hasta alt grubunda da sekukinumab başarılı bulunmuştur (109).

Bir prospektif açık etiketli çalışmada ustekinumab (interlökin 12 ve interlökin 23'ün p40 subünitesine karşı monoklonal antikor) kullanılan AS'li hastalarda iyi

sonuçlar alınmıştır. Ancak aynı ajanın faz 3 çalışmasının başarısız olduğu bilinmektedir.

Ankilozan spondilitli hastalarda yapılan bir faz 2, doz ayarlamalı, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada oral Janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib test edilmiştir ve onay için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olsa da iyi bir klinik ile MR görüntüleme cevabı açısından pozitif sinyal vermiştir (110).

### **2.2.11. Spondiloartritler ve Fiziksel aktivite**

SpA yönetiminde ilaç tedavisi dışında fiziksel aktivite ve gezersiz tedavisinin de olumlu etkileri çalışmalarla gösterilmiştir(111). Klinik olarak hastalık aktivitesi remisyona ulaşsa bile düzgün postürün ve yeterli kas kuvvetinin devam ettirilmesi açısından sürekli yapılandırılmış egzersiz ve fiziksel aktivitelere devam edilmesi önerilmektedir(115). Dahası SpA'lı yetişkinlerde egzersiz temelli müdahaleler güvenli bulunmuş ve hem fiziksel hem de psikolojik faydalı etkilere neden olmuştur (116).

Genel toplumda, fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalık, obezite, kolon ve meme kanseri, tip 2 diyabet ve osteoporoz riskini azalttığı gösterilmiştir (117,118). Ayrıca düzenli fiziksel aktivitenin kas-iskelet sağlığını geliştirdiği ve depresyon semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (119). Dünya Sağlık rgt yetişkinlerde haftalık 150 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya haftalık 75 dakika şiddetli aerobik fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir. Ayrıca, fiziksel aktivite en az on dakikalık bölümler halinde olmalı ve iki veya daha fazla gün kas kuvvetlendirici aktivitelerle desteklenmelidir (119).

SpA'da fiziksel aktivite seviyesinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında çalışmalar arasında bir heterojenlik olduğu göze çarpmaktadır(120). Bazı çalışmalarda fiziksel aktivitede geçirilen zaman açısından axSpA'lı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında bir fark bulunamazken, bazı çalışmalarda SpA'lı hastaların fiziksel aktivite seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre özellikle orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman açısından düşük olabileceğini öne

sürmektedir(121). Dahası, hastanın kendi bildirimine dayalı ölçeklerle yapılan çalışmalarda axSpA'lı hastalarda daha yüksek hastalık aktivitesi ile daha düşük fiziksel aktivite seviyesi arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir(122,123). Bu konuda yapılmış ve objektif ölçek kullanan çalışmaların Avrupa'nın farklı ülkelerinde (Hollanda, Belçika ve İrlanda) yapıldığı göze çarpmaktadır(124,125). Ülkemizde şu ana kadar axSpA hastaları açısından objektif bir yöntem kullanarak fiziksel aktivite seviyesinin belirlenmesini amacıyla yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, literatürde farklı tip axSpA hastalarının fiziksel aktivite seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya da rastlanmamıştır.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Çalışmaya başlanmadan önce İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 3.09.2017 tarih ve 200 sayılı karar numarası ile etik onay alındı. Çalışma etik kurul onamı alınmasını takiben Ocak 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmanın örneklemini rutin poliklinik kontrollerine gelen spondiloartrit hastaları ve yaş cinsiyet eşleştirilmesi yapılmış sağlıklı kontroller oluşturdu. Çalışmaya alınma ASAS axSpA sınıflama kriterlerine göre aksiyal (radyografik ve non-radyografik axSpA) olarak sınıflanmış (2) ve 18-65 yaş aralığında olan hastalar dahil edilirken, fiziksel aktivite seviyesini etkileyebilecek ilave bir sağlık durumuna sahip olan (gebelik, nörolojik defisit vb.) ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmadan dışlandı.

#### **3.1 Çalışmanın Protokolü**

Hastalar çalışmanın amacı ve uygulanacak değerlendirme yöntemleri hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek tüm hastalardan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' alındı. Katılımcıların demografik özellikleri ve hastalığa ait bilgileri (cinsiyet, yaş, eğitim süresi, meslek, boy, kilo, vücut-kitle indeksi, medeni durum, özgeçmiş, hastalık süresi gibi) standard bir form kullanılarak kaydedildi. Sonrasında hastaların hastalık aktiviteleri, spinal mobiliteleri, hastalıkla ilişkili fonksiyonel düzeyleri, hastalıkla ilişkili yaşam kaliteleri, duygu durumları ve korku kaçınma davranışları değerlendirildi. Bu bilgilerin alınmasını takiben hastalara fiziksel aktivite seviyesini değerlendirmek amacıyla subjektif yöntem olarak Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi doldurtuldu, objektif yöntem olarak ise Actigraph wGT3X-BT cihazı takıldı. Hastalardan cihazı düş alma veya yüzme gibi suyla temas edilen aktiviteler sırasında çıkarması, bunun dışında günde en az 10 saat boyunca takması istendi. Hastalar, bir hafta sonra tekrar poliklinik kontrolüne çağrılarak ve Actigraph cihazı çıkarıldı ve ActiLife yazılımı ile hastaların sedanter olarak geçirilen süre, hafif şiddette fiziksel aktivite yaparak geçirilen süre, orta

şiddette fiizksel aktivite yaparak geçirilen süre ile şidditli fiziksel aktivite yaparak geçirilen süre ve toplam adım sayısı bilgileri elde edildi.

## **3.2 Veri Toplama Araçları**

### **3.2.1 Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi**

Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI) kullanıldı. BASDAI hastanın son bir hafta içerisinde halsizlik/yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrı/şişliği ve dokunmaya bağlı hassasiyet düzeyi, sabah tutukluğu düzeyi ve süresini sorgulayan altı sorudan oluşmaktadır. Sorular hasta tarafından 0-10 arasında değerlendirilir. Son iki sorunun toplanarak ikiye bölünmesinden elde edilen puan ile ilk dört sorudan alınan puanlar toplanıp, beşe bölünerek toplam skor elde edilir(112).

### **3.2.2 Spinal Mobilitenin Değerlendirilmesi**

Spinal mobilitenin değerlendirilmesi amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı. BASMI; servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral lumbal fleksiyon, anterior lumbal fleksiyon ve intermalleolar mesafenin ölçümünü içeren beş alt başlıktan oluşmaktadır. BASMI’de düşük skorlar spinal hareketlerin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir (9,114).

### **3.2.3 Hastalıkla İlgili Fonksiyonel Durumun Değerlendirilmesi**

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı (10). On sorudan oluşan BASFI de sekiz soru hastaların fiziksel anatomileri ile ilgiliyken, iki soru hastaların günlük yaşamla baş etme yöntemlerini sorgular. Sorular hasta tarafından 0-10 puan (0: hiç zorlanmadan, 10: yapamıyorum) arasında skorlanır. Tüm skorlar toplanarak 10 ile bölünür. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (11,113).

### **3.2.4 Hastalıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) kullanıldı (12). ASQoL’nin hem klinik uygulamalar hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (14).

### **3.2.5 Duygu Durumun Belirlenmesi**

Duygu-durumun belirlenmesi için Hastane Anksiyete Depresyon anketi kullanıldı. Bu anket 14 sorudan oluşmakta ve hastanın duygu-durumunu anksiyete ve depresyon olarak iki alt bölümde incelemektedir. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (16).

### **3.2.6 Hareket Korkusunun Belirlenmesi**

Çalışmada hareket korkusunun belirlenmesi amacıyla Tampa Kinezyofobi Ölçeği kullanıldı. On yedi sorudan oluşan ankette sorular dört puanlık Likert ölçeği (1=Kesinlikle katılmıyorum, 4=Tamamen katılıyorum) kullanılarak hasta tarafından puanlanmaktadır. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (17).

### **3.2.7 Fiziksel Aktivite Seviyesinin Belirlenmesi**

#### **3.2.7.1 Hasta Bildirimine Dayanan Ölçüm**

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)) ile katılımcıların fiziksel aktivite seviyeleri subjektif olarak belirlendi. IPAQ son bir hafta içindeki enerji tüketimini total olarak metabolik enerji tüketimi (MET) cinsinden değerlendiren bir ölçektir (18). Kısa formun toplam skorunun hesaplanması, yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakika) ve frekans (gün) toplamını içermektedir. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dakika yapıyor olması ölçüt alınmaktadır. Anketin hesaplanmasında aktivite süresince harcanan dakika, haftada aktivitenin kaç gün yapıldığı ve ankette temel alınan MET değeri kullanılarak "MET-dakika/hafta" cinsinden bir skora ulaşılmaktadır. Anketin Türkçe validasyonu bulunmaktadır (19).

#### **3.2.7.2 Objektif Ölçüm**

Fiziksel aktivitenin objektif ölçümü için ActiGraph wGT3X-BT cihazı kullanıldı. Bu cihaz günlük aktivite ve uyku ile ilişkili fiziksel hareketi kaydeden vücuda giyilebilir bir cihazdır. ActiGraph wGT3X-BT üç boyutlu bir akselerometre

içerir ve bilgiler direkt olarak geçici bir hafıza içerisine kaydedilir. Cihazın primer kullanım amacı fiziksel aktivite monitorizasyonu olup, bunu vücut hareketlerinin yerçekimi ve birbirlerine göre değişimlerini akselerometre ile tespit ederek sağlamaktadır. Cihaz ile adım sayma ve farklı fiziksel aktivite şiddetlerinde geçirilen süreye (hafif/orta/şiddetli) ilişkin veriler elde edilmektedir. Cihaz şu an için enerji tüketimi açısından gold standard olarak kabul edilen çift katmanlı su yöntemi (doubly labeled water-derived energy expenditure) ile korelasyonu tanımlanmış tek yöntemdir (20).

### **3.3 Veri Analiz Yöntemi**

İstatistiksel analizler için SPSS-17 yazılım programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplardaki olgu sayıları göz önüne alındığında ve verilerin dağılımları incelendiğinde nonparametrik testlerin kullanılmasının daha uygun olduğu görüldü. Bu nedenle veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile belirtildi. Grupların karşılaştırılması açısından üç grup karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis, iki grup karşılaştırıldığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi testi kullanıldı. Aktivite seviyesi ve klinik değişkenler arasında ilişkinin analizi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma 39 hasta radyografik axSpA grubunda, 20 hasta non-radyografik axSpA grubunda ve 39 sağlıklı kontrol grubunda olmak üzere toplamda 98 kişi (39 kadın, 59 erkek) ile tamamlandı. Gruplar arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve cinsiyet açısından bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 6. Grupların Fiziksel Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Radyografik axSpA	Non-Radyografik axSpA	Sağlıklı Kontrol	p*
	(n: 39) Medyan (IQR)	(n: 20) Medyan (IQR)	(n: 39) Medyan (IQR)	
Yaş (yıl)	42 (33,5/47,5)	37,5 (34,0/40,5)	35 (30/41)	0,107
Boy (cm)	170,0 (163,5/178,5)	167,0 (160,5/175,5)	168,0 (162,5/174,5)	0,389
Vücut Ağırlığı (kg)	78,0 (67/91)	75,5 (68,5/85)	74,0 (60,0/82,5)	0,172
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 (23,1/29,7)	26,1 (25,1/28,2)	24,9 (22,1/27,2)	0,149

\*Kruskal-Wallis Analizi, IQR: Çeyreklerarası Aralık,  $p<0,05$

Tablo 7. Grupların Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

	Cinsiyet		p*
	Kadın	Erkek	
Radyografik axSpA (n: 39)	10 (%25,6)	29 (%74,4)	0,054
Non-Radyografik axSpA (n: 20)	11 (%55)	9 (%45)	
Sağlıklı Kontrol (n: 39)	18 (%46,2)	21 (%53,8)	

\*Ki-Kare Testi,  $p<0,05$

Radyografik axSpA grubundaki hastaların büyük bölümünün başlangıç şikâyeti sırt/kalça ağrısı (%74,3) olarak belirlendi, bunların dışında hastalar tarafından başlangıç şikayetleri olarak entezit (%2,6), üveit (%2,6) ve diğer sebepler (%20,5) bildirildi. Non-radyografik axSpA grubundaki hastalarda da benzer şekilde en çok bildirilen başlangıç şikâyeti sırt/kalça ağrısı olarak saptandı. Bunların dışında entezit (%10), üveit (%5) ve diğer sebepler (%15) hastalar tarafından başlangıç şikâyeti olarak bildirildi.

Hem radyografik axSpA grubunda hem de non-radyografik axSpA grubunda en fazla kullanılan ilaçlar NSAİİ (sırasıyla: %87,1; %95) ve salazoprin (sırasıyla: %51,3; %60) olarak belirlendi. Radyografik axSpA grubunda 6 hasta, nonradyografik axSpA grubunda ise 1 hastanın TNF- $\alpha$  inhibitörü kullandığı saptandı.

axSpA alt grupları klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; hastalar arasında semptomların başlamasından itibaren geçen süre, tanı koyulmasından itibaren geçen süre, BASMI ve kinezyofobi skorları açısından fark olduğu bulunurken ( $p<0,05$ , Tablo 8), fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi, hastalığa bağlı yaşam kalitesi ve duygudurum açısından bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ , Tablo 8).

Tablo 8. Radyografik axSpA ve Non-radyografik axSpA Hastalarının Klinik Özellikler ve Subjektif Fiziksel Aktivite Yönünden Karşılaştırılması

	<b>Radyografik axSpA (n: 39) Medyan (IQR)</b>	<b>Non-Radyografik axSpA (n: 20) Medyan (IQR)</b>	<b>p*</b>
<b>Semptomların Başlamasından İtibaren Geçen Süre (ay)</b>	156 (96/282)	72 (48/120)	<b>0,001</b>
<b>Tanı Konulmasından İtibaren Geçen Süre (ay)</b>	96 (48/186)	48 (24/84)	<b>0,004</b>
<b>BASMI</b>	2,3 (1,6/4,4)	1,4 (1,1/2)	<b>0,005</b>
<b>BASFI</b>	2,3 (0,8/3,7)	1,2 (0,4/2,7)	0,176
<b>BASDAI</b>	2,8 (1,5/5,3)	2,4 (1,6/5,1)	0,968
<b>ASQoL</b>	6,0 (2,0/12,0)	3,0 (1,5/8,0)	0,343
<b>HAD-Anksiyete</b>	6,0 (3,0/11,5)	6,0 (3,0/7,0)	0,377
<b>HAD-Depresyon</b>	7,0 (3,0/10,5)	5,0 (2,0/6,0)	0,069
<b>TAMPA</b>	42,0 (36,0/46,5)	35,0 (31,5/41,0)	<b>0,012</b>
<b>IPAQ (MET)</b>	773,0 (393,3/2182,5)	577,5 (198,0/1764,0)	0,564

\*Mann-Whitney U Testi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon anketi, TAMPA: Tampa Kinezyofobi Ölçeği, IPAQ: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, MET: metabolik enerji tüketimi, p<0,05

Tüm gruplar fiziksel aktivite yönünden karşılaştırıldığında hafif aktivitelerde geçirilen zaman haricinde diğer parametrelerde gruplar arasında bir farklılık olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Non-radyografik axSpA grubundaki hastalarının, hem radyografik axSpA hastalarına göre ( $p: 0,011$ ), hem de sağlıklı kontrollere göre hafif şiddetli aktivitelerde daha fazla zaman geçirdiği belirlendi ( $p: 0,035$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Fiziksel Aktivite Açısından Karşılaştırılması

	<b>Radyografik axSpA</b>	<b>Non-Radyografik</b>	<b>Sağlıklı Kontrol</b>	<b>p*</b>
	<b>(n: 39)</b>	<b>axSpA (n: 20)</b>	<b>(n: 39)</b>	
	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	
<b>Sedanter Olarak Geçirilen Zaman (dk)</b>	4831,0 (3878,5/5340,0)	4446,5 (3705,0/4910,5)	4975,0 (4459,0/5357,0)	0,069
<b>Hafif Şiddetli Aktivitelerde Geçirilen Zaman (dk)</b>	2198,0 (1470,5/2617,5)	2849,5 (2144,0/3542,5)	2061,0 (1769,0/2714,5)	<b>0,011</b>
<b>Orta Şiddetli Aktivitelerde Geçirilen Zaman (dk)</b>	235,0 (120,5/321,5)	256,5 (211,5/458,5)	294,0 (199,0/417,0)	0,126
<b>Şiddetli Aktivitelerde Geçirilen Zaman (dk)</b>	0,0 (0,0/4,0)	1,5 (0,0/8,0)	1,0 (0,0/5,0)	0,366
<b>Toplam Adım (sayı)</b>	50050,0 (35761,5/59715,0)	59500,5 (46389,0/76451,0)	60552,0 (44134,5/77414,5)	0,065

\*Kruskal-Wallis Test, IQR: Çeyreklerarası Aralık,  $p<0,05$

Tüm axSpA hastaları açısından fiziksel aktivite ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde tanı konulmasında itibaren geçen sürenin, BASMI skorlarının, fonksiyonel durumun, hastalık aktivitesinin, yaşam kalitesinin, duygudurumun ve kinezyofobinin, şiddetli aktivitelere geçirilen zaman başta olmak üzere, orta şiddetli aktivitelere geçirilen zaman, toplam adım sayısı ve subjektif fiziksel aktivite bildirimini ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). En yüksek seviyede ilişkinin BASMI skorları ile şiddetli aktivitelere geçen zaman arasında olduğu belirlendi ( $\rho:-0,459$ ,  $p<0,001$ ). Sedarer olarak geçirilen zaman ve hafif şiddetli geçirilen aktivitelere geçirilen zaman açısından diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).



Tablo 10. Tüm axSpa Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

	Sedanter Zaman (rho, p)	Hafif Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Orta Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Toplam Adım (rho, p)	IPAQ (rho, p)
Yaş (yıl)	-0,015	0,089	-0,099	-0,177	0,036	-0,026
	0,908	0,501	0,454	0,179	0,786	0,846
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0,178	0,189	0,016	0,197	0,005	0,033
	0,178	0,151	0,901	0,135	0,971	0,805
<b>Semptomların</b>						
Başlamasından	0,138	-0,168	-0,115	-0,067	-0,163	-0,085
İtibaren Geçen Süre (ay)	0,298	0,202	0,387	0,613	0,217	0,520
<b>Tanı</b>						
Konulmasından	0,019	-0,228	<b>-0,292</b>	-0,127	<b>-0,368</b>	-0,172
İtibaren Geçen Süre (ay)	0,886	0,083	<b>0,025*</b>	0,336	<b>0,004*</b>	0,192
<b>BASMI</b>	-0,009	-0,184	<b>-0,371</b>	<b>-0,459</b>	<b>-0,267</b>	-0,049
	0,947	0,163	<b>0,004*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,041*</b>	0,713
<b>BASFI</b>	-0,087	-0,107	-0,133	<b>-0,417</b>	-0,063	-0,182
	0,513	0,420	0,317	<b>0,001*</b>	0,635	0,168
<b>BASDAI</b>	-0,240	0,042	-0,179	<b>-0,368</b>	0,005	-0,227
	0,067	0,753	0,175	<b>0,004*</b>	0,970	0,084
<b>ASQoL</b>	-0,087	-0,017	-0,153	<b>-0,284</b>	-0,055	-0,252
	0,513	0,899	0,248	<b>0,030*</b>	0,677	0,054
<b>HAD-Anksiyete</b>	-0,071	0,025	-0,096	-0,217	-0,057	<b>-0,326</b>
	0,591	0,851	0,471	0,099	0,669	<b>0,012*</b>
<b>HAD-Depresyon</b>	0,129	-0,093	-0,102	<b>-0,265</b>	-0,092	<b>-0,290</b>
	0,330	0,482	0,443	<b>0,042*</b>	0,489	<b>0,026*</b>
<b>TAMPA</b>	0,008	-0,099	-0,169	<b>-0,290</b>	-0,092	<b>-0,285</b>
	0,953	0,455	0,202	<b>0,026*</b>	0,487	<b>0,029*</b>

\*: Spearman Korelasyon Analizi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon anketi, TAMPA: Tampa Kinezyofobi Ölçeği, IPAQ: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, p<0,05

Radyografik axSpA hastaları açısından fiziksel aktivite ile yaş, vücut kitle indeksi ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler incelendiğinde tanı konulmasında itibaren geçen sürenin, BASMI skorlarının, fonksiyonel durumun, hastalık aktivitesinin, yaşam kalitesinin, duygudurumun ve kinezyofobinin, şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman başta olmak üzere, orta şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman, toplam adım sayısı ve subjektif fiziksel aktivite bildirimini ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). En yüksek seviyede ilişkinin fonksiyonel düzey ile şiddetli aktivitelerde geçen zaman arasında olduğu belirlendi ( $\rho: -0,444$ ,  $p: 0,005$ ). Sedanter olarak geçirilen zaman ve hafif şiddetli geçirilen aktivitelerde geçirilen zaman açısından diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

Tablo 11. Radyografik axSpA Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

	Sedanter Zaman (rho, p)	Hafif Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Orta Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Toplam Adım (rho, p)	IPAQ (rho, p)
Yaş (yıl)	0,030	0,179	-0,010	-0,005	0,172	0,102
	0,857	0,276	0,950	0,977	0,295	0,535
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0,264	0,223	0,076	0,281	0,088	0,189
	0,104	0,171	0,646	0,083	0,593	0,250
<b>Semptomların</b>						
Başlamasından	0,177	-0,078	-0,078	0,045	-0,087	-0,118
İtibaren Geçen	0,280	0,638	0,637	0,788	0,597	0,473
Süre (ay)						
<b>Tanı</b>						
Konulmasından	-0,160	-0,186	-0,303	-0,047	<b>-0,349</b>	-0,239
İtibaren Geçen	0,924	0,256	0,061	0,777	<b>0,029*</b>	0,143
Süre (ay)						
<b>BASMI</b>	0,043	-0,217	<b>-0,339</b>	<b>-0,423</b>	-0,267	-0,082
	0,793	0,185	<b>0,035*</b>	<b>0,007*</b>	0,101	0,621
<b>BASFI</b>	0,044	-0,248	-0,219	<b>-0,444</b>	-0,194	-0,169
	0,792	0,127	0,181	<b>0,005*</b>	0,236	0,303
<b>BASDAI</b>	-0,103	-0,146	<b>-0,336</b>	<b>-0,395</b>	-0,235	-0,266
	0,534	0,375	<b>0,036*</b>	<b>0,013*</b>	0,149	0,101
<b>ASQoL</b>	-0,045	-0,070	-0,196	<b>-0,357</b>	-0,095	-0,260
	0,783	0,670	0,231	<b>0,026*</b>	0,564	0,110
<b>HAD-Anksiyete</b>	-0,019	-0,028	-0,069	-0,230	-0,057	<b>-0,397</b>
	0,910	0,865	0,678	0,158	0,731	<b>0,012*</b>
<b>HAD-Depresyon</b>	0,163	-0,082	-0,066	<b>-0,375</b>	-0,065	<b>-0,421</b>
	0,321	0,621	0,689	<b>0,019*</b>	0,696	<b>0,008*</b>
<b>TAMPA</b>	0,036	-0,057	-0,254	<b>-0,414</b>	-0,125	<b>-0,398</b>
	0,828	0,730	0,118	<b>0,009*</b>	0,449	<b>0,012*</b>

\*: Spearman Korelasyon Analizi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon anketi, TAMPA: Tampa Kinezyofobi Ölçeği, IPAQ: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, p<0,05



Non-radyografik axSpA hastaları açısından fiziksel aktivite ile yaş, vücut kitle indeksi ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler incelendiğinde yaşın, BASMI skorlarının, fonksiyonel durumun ve hastalık aktivitesinin, sedanter olarak geçirilen zaman, hafif şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman, şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman ve toplam adım sayısı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). En yüksek seviyede ilişkinin fonksiyonel düzey ile sedanter olarak geçirilen zaman arasında olduğu belirlendi ( $\rho:-0,527$ ,  $p<0,017$ ). Orta şiddetli geçirilen aktivitelerde geçirilen zaman ve subjektif fiziksel aktivite bildirimini açısından diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).



Tablo 12. Non-Radyografik axSpA Hastaları Açısından Fiziksel Aktivite ile Yaş, Vücut Kitle İndeksi ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

	Sedanter Zaman (rho, p)	Hafif Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Orta Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Şiddetli Aktiviteler (rho, p)	Toplam Adım (rho, p)	IPAQ (rho, p)
Yaş (yıl)	-0,255	0,196	-0,129	<b>-0,515</b>	-0,121	-0,471
	0,278	0,408	0,587	<b>0,020*</b>	0,611	0,036
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0,059	0,099	-0,176	0,056	-0,279	-0,371
	0,803	0,679	0,458	0,816	0,233	0,107
<b>Semptomların</b>						
Başlamasından	-0,278	0,262	0,062	-0,076	0,062	-0,208
İtibaren Geçen Süre (ay)	0,235	0,265	0,796	0,749	0,796	0,378
<b>Tanı</b>						
Konulmasından	-0,196	0,150	-0,066	-0,176	-0,072	-0,238
İtibaren Geçen Süre (ay)	0,409	0,528	0,782	0,457	0,763	0,313
BASMI	-0,239	0,272	-0,287	<b>-0,513</b>	-0,177	-0,201
	0,310	0,245	0,220	<b>0,021*</b>	0,455	0,395
BASFI	<b>-0,527</b>	0,412	0,224	-0,268	0,331	-0,236
	<b>0,017*</b>	0,071	0,343	0,253	0,153	0,317
BASDAI	<b>-0,486</b>	<b>0,447</b>	0,225	-0,341	<b>0,515</b>	-0,128
	<b>0,030*</b>	<b>0,048*</b>	0,340	0,141	<b>0,020*</b>	0,591
ASQoL	-0,209	0,212	0,102	-0,149	0,007	-0,211
	0,377	0,369	0,667	0,530	0,977	0,373
HAD-Anksiyete	-0,084	0,369	-0,033	-0,163	-0,096	-0,174
	0,726	0,110	0,889	0,491	0,687	0,463
HAD-Depresyon	-0,190	0,114	0,161	0,023	0,043	-0,037
	0,423	0,632	0,498	0,922	0,858	0,876
TAMPA	-0,123	0,088	0,307	0,120	0,208	-0,179
	0,605	0,713	0,189	0,613	0,378	0,449

\*: Spearman Korelasyon Analizi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon anketi, TAMPA: Tampa Kinezyofobi Ölçeği, IPAQ: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, radyografik ve nonradyografik axSpA hastalarının fiziksel aktivite seviyelerini değerlendirmek ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Bu amaçla, yaş, boy vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi fiziksel özellikleri benzer kişiler çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın sonucunda radyolojik görüntülemeye göre iki farklı tipteki axSpA hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yalnızca hafif şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman açısından non-radyografik axSpA hastalarının lehine anlamlı bir fark saptandı. Dahası, radyolojik görüntülemeye göre farklı gruptaki hastalar açısından farklı klinik özelliklerin farklı şiddetlerdeki fiziksel aktivitede geçirilen zamanla ilişkili olduğu saptandı. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde radyolojik alt tiplere göre fiziksel aktivite seviyesinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır, bununla birlikte, tüm axSpA hastalarının dahil edildiği çalışmalarda çalışmamıza benzer ve çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Plasqui ve ark. Hollanda'da yaptıkları ve 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında 25 AS ve yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi eşleştirilmesi yapılmış 25 sağlıklı kontrolde 7 gün boyunca çalışmamızdakine benzer şekilde bir üç aksisli akselerometre (Trecmor) kullanarak fiziksel aktivite seviyesini değerlendirmişlerdir (126). Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, çalışmacılar hastalar ve kontroller arasında fiziksel aktivite açısından bir fark saptamamışlardır.

Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak diğer çalışmacılar özellikle yüksek şiddetli aktivitede geçirilen zaman açısından axSpA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bir fark bildirmişlerdir. Swinnen ve ark. 2014 yılında Belçika'da 40 axSpA hastası ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılmış 40 sağlıklı kontrol arasında fiziksel aktivite seviyesini beş gün takılan bir akselerometre (SenseWear) ile değerlendirdikleri çalışmalarında axSpA hastalarının sağlıklı kontrollere göre orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde daha az zaman geçirdiklerini bildirmişlerdir (5).

Benzer şekilde O'Dwyer ve ark. 2015 yılında İrlanda'da gerçekleştirdikleri çalışmalarında 39 AS ve 39 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında

fiizksel aktivite seviyesini yedi gün boyunca bir akselerometre (RT3) ile değerlendirmişler ve AS hastalarının sağlıklı kontrollere göre şiddetli fiziksel aktivitelerde daha az zaman geçirdiklerini bulmuşlardır. Çalışmacılar fiziksel aktivite seviyesi ile hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi arasında bir ilişki belirleyememişlerdir (127). Bununla birlikte, çalışmamızda radyografik axSpA grubunda hastalık aktivitesi ile orta şiddetli aktiviteler ve şiddetli aktiviteler sırasında geçirilen zaman arasında, fonksiyonel seviye ile şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman arasında ve yaşam kalitesi ile şiddetli aktiviteler arasında geçirilen zaman arasında ilişkiler saptandı.

van Genderen ve ark. 2015 yılında Hollanda'da yaptıkları ve 135 AS hastası ve 99 sağlıklı kontrolün fiziksel aktivitelerini yedi gün boyunca akselerometre ile takip ettikleri çalışmalarında, AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sedanter olarak geçirilen zaman ve hafif şiddetli fiziksel aktiviteler sırasında geçirilen zaman açısından fark saptamazken, orta şiddetli aktiviteler sırasında ve şiddetli aktiviteler sırasında geçirilen zaman açısından AS hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha az zaman geçirdiklerini bildirmişlerdir. Çalışmacılar, orta şiddetli ve şiddetli fiziksel aktivitelerde geçirilen zaman ile VKİ, fonksiyonel durum (BASFI) ve hastalık süresi arasında ilişki bulmuşlardır (128). Çalışmamızda ise radyografik axSpA hastalarında bu değişkenlerden yalnızca fonksiyonel durum ile şiddetli aktivitede geçirilen zaman arasında bir ilişki saptanmış, VKİ ve hastalık süresi ile fiziksel aktivite arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Sağlığın korunması açısından WHO yetişkinlerde haftalık 150 dakika orta şiddetli aerobik fiziksel aktivite veya haftalık 75 dakika şiddetli aerobik fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir (117). Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde Swinnen ve ark. axSpA hastalarının günde ortalama 98 dakika orta şiddetli aktivitede bulunduğunu bildirmişlerdir (129). O'Dwyer ve ark. ise AS hastalarının sadece %38,9'unun haftalık önerilen fiziksel aktivite miktarı yerine getirebildiklerini göstermişlerdir (127). Çalışmamızda incelenen tüm gruplardaki hastaların orta şiddetli aktivitelerde geçirilen zamanlarının ortalama 235-256,5 dakika arasında değiştiği bulunmuştur. Bununla birlikte, WHO bir aktivitenin fiziksel

aktivite olarak kabul edilebilmesi için en az 10 dakika sürdürülmesi gerektiğini bildirmektedir (Swinnen 31). Bununla birlikte, çalışmamızda akselerometre ile değerlendirilen fiziksel aktivite açısından böyle bir kesim noktası uygulanmamıştır. Bu nedenle, sonuçlarımızın önerilen fiziksel aktivite ile ilgili önerileri karşılayıp karşılamadığı tam olarak söylenememektedir.

Çalışmamızda fiziksel aktivite hem objektif yöntem hem de subjektif yöntem (anket) kullanılarak değerlendirilmiştir. Objektif yöntem olarak akselerometre kullanılmış ve farklı şiddetlerde geçirilen aktiviteler dakika olarak analiz edilmiştir. Subjektif yöntem olarak IPAQ anketinin kısa formu kullanılmış ve haftalık fiziksel aktivite seviyesi MET değerleri kullanılarak analiz edilmiştir. Arends ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IPAQ uzun formunun AS hastaları açısından fiziksel aktiviteyi ölçmede yetersiz kalabileceği belirtilmiştir (130). Çalışmamızda fiziksel aktivite seviyesi IPAQ kısa formu ile değerlendirildiğinde radyografik axSpA'lı hastaların, non-radyografik axSpA'lı hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla fiziksel aktivitede bulduklarını bildirdikleri saptanmıştır. Bununla birlikte, objektif ölçümle yapılan karşılaştırmalarda non-radyografik axSpA'lı hastaların radyografik axSpA'lı hastalara göre daha fazla oranda fiziksel aktivitede bulunduğu görülmektedir. Arends ve ark. çalışmasının ve kendi çalışmamızın sonuçları ışığında IPAQ anketinin axSpA'lı hastalarda fiziksel aktivite seviyesinin belirlenmesinde yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda radyografik axSpA ile non-radyografik axSpA hastaları açısından fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkili olan değişkenler açısından bazı farklar saptanmıştır. Radyografik axSpA hastalarında BASMI, BASFI, BASDAI gibi klinik değişkenler özellikle şiddetli fiziksel aktivitede geçirilen zaman açısından ilişkili bulunmuşken, non-radyografik axSpA hastalarında klinik değişkenlerin daha çok sedanter olarak geçirilen zaman ve hafif şiddetli aktivitelerde geçirilen zaman ile ilişkili olduğu, şiddetli aktiviteler ile ise yaş gibi fiziksel özelliklerin daha fazla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Non-radyografik axSpA nisbeten yeni bir alt grup olarak tanımlandığı için, bu gruptaki hastalar açısından varolan bilgiler sınırlıdır ve hastalığın doğal gidişatının nasıl olduğu hala belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle

bu farklı gruplardaki hastaların fiziksel aktivite seviyelerinin korunması ve/veya arttırılması açısından farklı stratejilerin ortaya konması gerekebilir.

Daha önceki çalışmalar incelendiğinde axSpA'ya ilişkin BASMI, BASFI, BASDAI gibi klinik değişkenler, yaş ve VKİ gibi fiziksel değişkenler ve yaşam kalitesinin fiziksel aktivite seviyesi ile olan ilişkiyi araştırdıkları görülmektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite seviyesini etkileyebilecek duygudurum ve hareket korkusu gibi faktörler ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmamızda tüm axSpA'lar açısından şiddetli fiziksel aktivite ile depresyon ve hareket korkusu arasında negatif korelasyonlar belirlenmiştir. Bu ilişkilerin radyografik axSpA hastalarında daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, non-radyografik axSpA hastalarında duygudurum ve hareket korkusu ile fiziksel aktivite arasında bir ilişki saptanamamıştır. Dahası, non-radyografik axSpA hareket korkusu ile ilişkili skorları anlamlı derecede az bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre, hareket korkusu ve depresyonu yüksek olan radyografik axSpA hastaları özellikle şiddetli fiziksel aktivelere katılma açısından daha çekingen davranıyor gibi görünmektedir.

Çalışmamız farklı derecelerde radyografik tutulumu sahip axSpA hastalarında fiziksel aktivite seviyesinin araştırıldığı ilk çalışma olmasından dolayı literatüre bir yenilik getirmiştir. Ayrıca, literatürde fiziksel aktivite takibinin objektif bir yöntem olan akselerometre ile takip edildiği sınırlı çalışma bulunmaktadır. Dahası, çalışmamız ülkemizdeki axSpA hastalarının fiziksel aktivite seviyelerini objektif olarak belirleyen bir çalışma olması nedeniyle de bir ilktir. Farklı toplumların günlük yaşam alışkanlıklarının farklı olması nedeniyle, sonuçlarımızın ülkemizdeki axSpA hastalarını yansıtması açısından değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, hastalara aynı anda takılabilecek akselerometre sayısının (dört adet) sınırlı olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen bireyler mevsimsel koşullardan etkilenmiş olabilir. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da radyografik axSpA grubunda görülen erkek cinsiyet baskınlığı sonuçlarımız üzerinde etkili olmuş olabilir.

axSpA'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin de arttığı bilinmektedir. Bu hastalarda hastalığa ve inflamasyonun kendisine ek olarak, fiziksel aktivite seviyesinin azalması kardiyovasküler morbidite açısından hazırlayıcı olabilir. Bu nedenle, bu hastalık grubunda fiziksel aktivite seviyesinin bilinmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının bu konuda uygun olarak yapılandırılmış egzersiz ve rehabilitasyon programları açısından bir temel oluşturacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, Türkiye'nin farklı bölgelerini kapsayan ve daha fazla katılımcı içeren gelecekteki çalışmaların axSpA'lı hastalarda fiziksel aktivitenin önemini kavranması açısından elzem olduğu sonucu çıkarılabilir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma farklı radyolojik aşamalardaki axSpA hastalarının fiziksel aktivite seviyelerinin hafif aktivitelerde geçirilen zaman dışında benzer olduğunu ve sağlıklı kontollere göre farklı olmadığını ortaya koymuştur. Çalışmamızda radyografik axSpA ile non-radyografik axSpA hastaları açısından fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkili olan değişkenler açısından bazı farklar saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak farklı gruplardaki hastaların fiziksel aktivite seviyelerinin korunması ve/veya artırılması açısından farklı stratejilerin ortaya konması gerekebilir.





## 7. ÖZET

### **Radyografik ve Non-radyografik Aksiyel Spondiloartrit Hastalarının Fiziksel Aktivite Seviyelerinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Aksiyel spondiloartritli (axSpA) hastalarda radyografik durumunun fiziksel aktiviteye katılım üzerine rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, axSpA hastalarının fiziksel aktivite düzeylerini radyografik duruma göre karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya 59 axSpA'lı hasta (39 radyografik, 20 non-radyografik) ve 39 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar spinal mobilite (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi; BASMI), fonksiyonel durum (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; BASFI), hastalık aktivitesi (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi; BASDAI), yaşam kalitesi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; ASQoL), duygudurum (Hastane Anksiyete ve Depresyon anketi; HAD), hareket korkusu (Tampa Kinezyofobi Ölçeği; TAMPA) ve fiziksel aktivite düzeyi açısından bir anket (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi; IPAQ) ve bir akselerometre (Actigraph wGT3X-BT) kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Fiziksel özellikler (boy, kilo ve vücut kitle indeksi) tüm gruplarda, fonksiyonel durum, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve duygusal durum axSpA gruplarında benzerdi ( $p>0,05$ ). Non-radyografik axSpA grubundaki hastalar daha kısa hastalık süresine sahipti, spinal mobilite skorları daha iyiydi ve hareket korkuları daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Non-radyografik axSpA hastaları fiziksel olarak daha aktifken, bu fark sadece hafif şiddetli fiziksel aktivitelerde harcanan zamanlar açısından anlamlı seviyelere ulaştı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Farklı radyografik durumu sahip olan axSpA hastalarının fiziksel aktivite seviyelerinin benzer olduğu ve sağlıklı kontrollerden daha düşük olmadığı görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fiziksel aktivite, aksiyel spondiloartrit, radyolojik durum

## 8. ABSTRACT

### **The Comparison of Physical Activity Levels in Radiographic and Non-radiographic Axial Spondylarthritis Patients**

**Background:** It is unknown, if the radiographic status of the axial spondyloarthritis (axSpA) patients plays a role in participating in physical activity. Therefore, the aim of the present study was to compare the physical activity levels of axSpA patients according to radiographic status.

**Method:** Fifty-nine patients with axSpA (39 radiographic, 20 non-radiographic) and 39 healthy controls were included in the study. Patients were assessed regarding to spinal mobility (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASMI), functional status (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASFI), disease activity (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI), quality of life (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; ASQoL), emotional status (Hospital Anxiety and Depression Scale; HAD), fear of movement (The Tampa Scale for Kinesiophobia; TAMPA), and physical activity level by using a questionnaire (International Physical Activity Questionnaire; IPAQ) and an accelerometer (Actigraph wGT3X-BT).

**Results:** Physical characteristics (height, weight, and body mass index), were similar in all groups, and functional status, disease activity, quality of life, and emotional status were similar in axSpA groups ( $p>0.05$ ). The patients in non-radiographic axSpA group had shorter disease duration, had better spinal mobility scores, and had lower fear of movement scores ( $p<0.05$ ). While, the non-radiographic axSpA patients were physically more active, the difference reached significant levels only for the times spent in light physical activity ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that physical activity levels of the axSpA patients with different radiographic status were similar and not lower than healthy controls.

**Keywords:** Physical activity, axial spondyloarthritis, radiologic status

## 9. KAYNAKLAR

1. M. Dougados, S. Vanderlinden, R. Juhlin, B. Huitfeldt, B. Amor, A. Calin, A. Cats, B. Dijkmans, I. Olivieri, G. Pasero, E. Veys, and H. Zeidler, “The Europeanspondylarthropathy-Study-Group Preliminary Criteria For The Classification Of Spondylarthropathy,” *Arthritis Rheum.*, vol. 34, no. 10, pp. 1218–1227, 1991.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of Spondylo Arthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52(4):1000-8.
4. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Physical activity in spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2015;35:393-404.
5. Swinnen TW, Scheers T, Lefevre J, et al. Physical activity assessment in patients with axial spondyloarthritis compared to healthy controls: a technology-based approach. *PLoS One*. 2014;9:e85309.
6. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Decreased physical activity and cardiorespiratory fitness in adults with ankylosing spondylitis: a cross-sectional controlled study. *Rheumatol Int* 2015;35:1863-1872.
7. van Genderen S, Boonen A, van der Heijde D, et al. Accelerometer Quantification of Physical Activity and Activity Patterns in Patients with Ankylosing Spondylitis and Population Controls. *Rheumatol* 2015;42:2369-75.
8. Arends S, Hofman M, Kamsma YP, et al. Daily physical activity in ankylosing spondylitis: validity and reliability of the IPAQ and SQUASH and the relation with clinical assessments. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R99.
9. S. van der Linden, H. a Valkenburg, and a Cats, “Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.” *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no. 4, pp. 361–368, 1984.
10. B. Amor, M. Dougados, and M. Mijiyawa, “Criteria of the classification of spondylarthropathies,” *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, vol. 57, no. 2, pp. 85–9, 1990

11. M. T. Pugh, "Bernard Connor (1666-1698).," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 41, no. 8, pp. 942–943, 2002.
12. Bywaters E. Historical introduction. In: Moll J, ed. *Ankylosing spondylitis*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1980: 1-15.
13. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-6.
14. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a crosssectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 905-10.
15. Lories RJU., et al., "Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis.," *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(2): 221
16. Gerdan V., et al., "Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.," *J. Rheumatol.* 2012; 39(10): 1996–9.
17. Khan M, Khan M, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *The Journal of Rheumatology*. 1981;8(1):8690. 63
18. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(3):1746.
19. J. H. Kellgren, "Diagnostic criteria for population studies," *Bull. Rheum. Dis.*, vol. 3, pp. 291–292, 1962
20. J. P. Gofton, H. S. Robinson, and G. E. Trueman, "Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 25, no. 6, pp. 525–7, 1966.
21. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS criteria for axial spondyloarthritis: strengths, weaknesses, and proposals for a way forward. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 62.
22. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;
23. van Hoveen L, Luime J, Han H, Vergouwe Y, Weel A. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 446-53.

24. A. Calin, J. Porta, J. F. Fries, and D. J. Schurman, "Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis," *JAMA*, vol. 237, no. 24, pp. 2613–2614, 1977.
25. M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper, and J. Braun, "Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria," *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 2, pp. 569–578, 2006.
26. J. Sieper, D. van der Heijde, R. Landewé, J. Brandt, R. Burgos-Vagas, E. Collantes-Estevez, B. Dijkmans, M. Dougados, M. a Khan, M. LeirisaloRepo, S. van der Linden, W. P. Maksymowych, H. Mielants, I. Olivieri, and M. Rudwaleit, "New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 6, pp. 784–788, 2009.
27. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 775–80.
28. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 110–18.
29. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. The global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1320–31.
30. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Letter: Low incidence of HLA-B27 in American Blacks with spondyloarthropathies. *Lancet* 1976; 1: 483.
31. Arasil T, Beyazova, M., Gökçe-Kutsal, Y. Ankilozan Spondilit. 2000;1577-91.
32. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):305-9.
33. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823–28.
34. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016; 48: 510–18.

35. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013; 45: 730–38.
36. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011; 43: 761–67.
37. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 687–702.
38. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; published online Nov 21. DOI:10.1002/art.38967.
39. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, Heldmann F, Braun J. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1079–82.
40. Baerlecken NT, Nothdorft S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1211–14.
41. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R95.
42. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016; published online May 10. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208902.
43. Noordenbos T, Blijdorp I, Chen S, et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J Leukoc Biol* 2016; 100: 453–62.
44. Uluckan O, Jimenez M, Karbach S, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Sci Transl Med* 2016; 8: 330ra37.

45. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1069–76.
46. Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1522–29
47. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 437–45.
48. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 700–07.
49. Bleil J, Maier R, Hempfing A, et al. Histomorphologic and histomorphometric characteristics of zygapophyseal joint remodeling in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1745–54.
50. Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 400–07.
51. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3257–62.
52. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 572–74.
53. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1846–53.
54. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2137–43.
55. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 23–28.

56. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1819–25.
57. Bleil J, Maier R, Hempfing A, Sieper J, Appel H, Syrbe U. Granulation tissue eroding the subchondral bone also promotes new bone formation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumat* 2016; 68: 2456–65.
58. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 999-1002.
59. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 414-7.
60. I. Essers, C. Stolwijk, A. Boonen, M. L. De Bruin, M. T. Bazelier, F. de Vries, and A. van Tubergen, “Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study.,” *Ann. Rheum. Dis.*, pp. 1– 7, 2014.
61. Mercieca C, Landewe R, Borg A. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 2012;1:255-75.
62. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(5):342-5.
63. Vilar M, Cury S, Ferraz M, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(1):19-23.
64. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 509-16.
65. Akgöl G, Kamanlı A, Ozgocmen S. Evidence for inflammation-induced bone loss in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 497-501.
66. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, van der Linden S, Kushner I. Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989;



67. Holman HR, Lorig KR. Patient education: essential to good health care for patients with chronic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1997.
68. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(5):912-5.
69. Beckers C, Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, et al. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004;
70. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1998–2001.
71. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 543–51.
72. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (suppl 2): ii1–44
73. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1369–74.
74. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 519–25.
75. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2403–11.
76. Krohn M, Braum LS, Sieper J, et al. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. *J Rheumatol* 2014; 41: 473–80.
77. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a

consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1520-7.

78. Larbi A, Viala P, Molinari N, et al. Assessment of MRI abnormalities of the sacroiliac joints and their ability to predict axial spondyloarthritis: a retrospective pilot study on 110 patients. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 351-8.

79. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1327-39.

80. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1958-63.

81. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1976-82.

82. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015 October 13 (Epub ahead of print).

83. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Inflammatory and fatty lesions in the spine and sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis-3-year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: 404-10.

84. Soker G, Bozkirli ED, Soker E, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of shoulder joint in patients with early stage of ankylosing spondylitis: a casecontrol study. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 419-24.

85. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 985-92.

86. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2002

87. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989;

88. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 929–38.
89. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 101–07.
90. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 323–29.
91. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205–15.
92. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewe R, Sieper J, van der Heijde D. Defining an optimal referral strategy for patients with a suspicion of axial spondyloarthritis: what is really important? Response to: ‘Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice?’ by van Hove et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: e69.
93. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 151–66.
94. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2211–13.
95. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–93.

96. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230–36.
97. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–46.
98. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402–12.
99. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 39–47.
100. Van Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; published online Jan 13. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
101. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1276–81.
102. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 282–95.
103. Boulman N, Rimar D, Rozenbaum M, Slobodin G, Younis S, Rosner I. Anti-tumor necrosis factor treatment and pregnancy: the way is open. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 453.
104. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1290–97.
105. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 305–06.

106. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 95–100.
107. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1051–57.
108. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2534–48.
109. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab Efficacy in Anti-TNF-naïve and Anti-TNF-experienced Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2016; published online Aug 31. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210023.
110. van der Heijde D, Deodhar A, Wei J, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase 2, 16 week, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. American College of Rheumatology conference 2015; San Francisco, CA; Nov 6–11, 2015; 5L.
111. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: Reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology*. 2004;
112. 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. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
113. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy L, 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. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2281-5.
114. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):302-7.

115. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM (1985) Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions health-related research. *Public Health Rep* (Washington, DC:1974) 100(2):126–131
116. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS (2006) Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 174(6):801–809.doi:10.1503/cmaj.051351
117. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization (2010)
118. Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C, Dagfinrud H, Hermann M, Tamborrini G, Ciurea A, Bischoff-Ferrari H (2013) Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. *Arthrit Care Res* 65(11):1844–1852
119. Brophy S, Cooksey R, Davies H, Dennis MS, Zhou SM, Siebert S (2013) The effect of physical activity and motivation on function in ankylosing spondylitis: a cohort study. *Semin Arthritis Rheu* 42(6):619–626
120. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch *Rheumatol Int* (2015) 35:393–404
121. Singh JA, Strand V (2009) Spondyloarthritis is associated with poor function and physical health-related quality of life. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheumat* 36(5):1012–1020
122. Plasqui G, Boonen A, Geusens P, Kroot EJ, Starmans M, Van Der Linden S (2012) Physical activity and body composition in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(1):101–107
123. O’Dwyer T, Rafferty T, O’Shea F, Gissane C, Wilson F (2014) Physical activity guidelines: is the message getting through to adults with rheumatic conditions? *Rheumatology* 53(10):1812–1817
124. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, Bearne LM (2012) Are patients meeting the updated physical activity guidelines? Physical activity participation, recommendation, and preferences among inner-city adults with rheumatic diseases. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheumat Musculoskelet Dis* 18(8):399–404

125. Haglund E, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LT, Strombeck B, Bremander A (2012) Differences in physical activity patterns in patients with spondylarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64(12):1886–1894. doi:10.1002/acr.21780
126. Haglund E, Bremander A, Bergman S, Jacobsson LTH, Petersson IF (2013) Work productivity in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis. *Rheumatology* 52(9):1708–1714
127. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F (2014) Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 34(7):887–902
128. Van Genderen S, Van Den Borne C, Geusens P, Van Der Linden S, Boonen A, Plasqui G (2014) Physical functioning in patients with ankylosing spondylitis: comparing approaches of experienced ability with self-reported and objectively measured physical activity. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheumat Musculoskelet Dis* 20(3):133–137
129. Swinnen TW, Scheers T, Lefevre J, Dankaerts W, Westhovens R, de Vlam K (2014) Physical activity assessment in patients with axial spondyloarthritis compared to healthy controls: a technology- based approach. *PLoS ONE* 9(2):e85309. doi:10.1371/journal.
130. Arends S, Hofman M, Kamsma YPT, der Veer EV, HoutmanPM, Kallenberg CGM, Spoorenberg A, Brouwer E (2013) Daily physical activity in ankylosing spondylitis: validity and reliability of the IPAQ and SQUASH and the relation with clinical assessments. *Arthritis Res Ther* 15(4):R99. doi:10.1186/ar4279