

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE**  
**ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**



**Ankilozan Spondilitli hastalarda sigara kullanımı ve radyografik  
progresyon arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi: Tek merkez  
deneyimi**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Sertaç Ecemiş**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Servet AKAR**

**İZMİR-2016**

# TEŐEKKÜR

Bilgelikleri, rehberlikleri, eğitim ve öğretim sürecime çok kıymetli katkıları nedeniyle;

Prof.Dr.Servet Akar'a

Doc.Dr Yusuf Cem Kaplan'a

Yard. Doç. Dr. Dilek SOLMAZ'a

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

**İÇİNDEKİLER**

**KISALTMALAR**

**TABLolar LİSTESİ**

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

**ÖZET**

**ABSTRACT**



## **İÇİNDEKİLER**

### **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

### **2. GENEL BİLGİLER**

#### **2.1 Ankilozan Spondilit**

#### **2.2 Ankilozan Spondilit ve Radyolojik Değerlendirilmesi**

##### **2.2.1 Sakroiliak Eklemlerin Radyolojik Değerlendirilmesi**

##### **2.2.2 Omurganın Radyolojik Değerlendirilmesi**

#### **2.3 AS ve Sigara ilişkisi**

#### **2.4 Ankilozan Spondilitte Sigara Kullanımının Hastalık Üzerine Olası Mekanizmaları**

##### **2.4.1 Posttranslasyonel Sitrulinasyon (CITRULLINATION)**

##### **2.4.2 Sigara Ve Enflamasyon**

##### **2.4.3 Sigaranın Ankilozan Spondilitte Yeniden Yapılanma (Remodelling) Üzerine Etkisi**

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Polikliniğinde Çalışmaya Alınan Hastaların Seçimi**

### **3.2 İzmir Katip Celebi Üniversitesi Polikliniğinde Çalışmaya Alınan Hastaların Verilerinin İstatistiki Değerlendirmesi**

#### **4.BULGULAR**

#### **5.TARTIŞMA**

#### **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

#### **7. KAYNAKLAR**



## **KISALTMALAR**

**AS:** Ankilozan spondilit

**ASAS:** Assessment of Spondyloarthritis international Society

**ASDAS:** Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

**ASQoL:** Ankilozan Spondilit yaşam kalitesi Skalası

**BASDAI:** Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

**BASFI:** Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

**BASMI:** Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**GESPIC:** German Spondyloarthritis Inception Cohort

**HLA:** Human Leukocyte Antigen–İnsan Lökosit Antijeni

**CRP:** High sensitive C-reaktif protein

**mNY :** Modifiye New York

**MRI:** Manyetik rezonans görüntüleme

**Ax Spa:** aksiyel spondiloartrit

**SİE:** Sakroilyak eklem

**SpA :** Spondilartrit

**SPSS:** Statical Package of Social Science

**ASAS:**Assessment of Spondyloarthritis International Society

**mSASSS:**Modifiye Stoke AS Spine Score



## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo – 1 Spondiloartritler ailesi – Klinik sınıflama

Tablo – 2 Sakroiliak grafide karakteristik bulgulara göre, eklem hasarında sınıflama

Tablo – 3 Vertebra köşelerinin skorlanması

Tablo – 4 Sigara ve AS üzerine yapılmış önemli çalışmalar

Tablo – 5 AS hastalarının demografik ve klinik karakteristikleri

Tablo – 6 Sigara kullanım öyküsü ile Sindesfomit, mSASSS ve diğer parametlerinin gruplar arası ilişkisi

Tablo – 7 AS hastalarında, Sigara Paket Yıla Göre Grupların Değerlendirilmesi

Tablo – 8 AS hastalarında , Hiç sigara içmeyen veya 10 yıl paket altı sigara içen grup ile , 10 yıl üstü sigara içen grubun karşılaştırılması

Tablo – 9 Sindesmofit gelişimi ile ilişkili faktörler



## ŞEKİLLER LİSTESİ

(Şekil-1) – Spondiloartrilerin tutulum yerine göre sınıflaması



**Ankilozan Spondilitli hastalarda sigara kullanımı ve radyografik progresyon arasındaki ilişkinin gözden geçirilmesi: tek merkez deneyimi**

**ÖZET**

**Giriş:** Ankilozan spondilit (AS) başlıca aksiyal iskeleti tutan spondiloartrit grubu hastalıkların prototipidir. Hastalığın en korkulan komplikasyonu yeni kemik oluşumudur. Omurgada gözlenen bu yapısal değişiklikler spinal mobilitede azalma ve sakatlıkla olan doğrudan ilişkisi yanında yaşam kalitesi için de belli basil belirleyiciler arasında yer almaktadır. Ancak omurgada görülen bu tip radyografik hasar lezyonlarının gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu faktörlerin ortaya konulmasında rolü olabilecek faktörler çok net olarak bilinmemektedir. Sigara kullanımı konusunda da çelişkili olabilecek veriler olduğundan bu çalışmamızda sigara yanında spinal yeni kemik oluşumu ile ilişkili olabilecek faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Birimimizde spondiloartrit kohortunda modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı ile izlenen 279 (193 [%69] erkek ve ortalama yaş;  $42.6 \pm 12.2$ ) hasta çalışmaya alındı. Hastaların anteroposterior ve lateral lumbar ve lateral servikal grafileri bağımsız iki araştırmacı tarafından MSASSS sistemine uygun olarak değerlendirildi. Uyumsuz okumalar araştırmacılar tarafından consensus oluşturularak nihai skorlama yapıldı. Ayrıca grafileri herhangi bir lokalizasyonda sindesmofit varlığı açısından skorlandı. Hastaların araştırma dosyalarından demografik ve sağlık davranışı (sigara kullanımı ve miktarı) ile ilgili bilgileri yanında hastalık aktivitesi (BASDAI, ASDAS-CRP), fonksiyon (BASFI, HAQ, BASMI) gibi klinik ve laboratuvar verileri elde edildi. Sindesmofit gelişimi ve MSASSS skorları ile

demografik ve hastalık verilerinin arasındaki ilişkinin analizinde Spearman's rho katsayısı kullanıldı. Bahsi geçen radyolojik hasar lezyonu gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin tayiniinde logistic veya multivariate lineer regresyon analizi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Sindesmofit varlığının tespitinde iki araştırmacı arasında iyi derecede ( $\kappa=0.625$ ) ancak total mSASSS skorlamasında çok iyi derecede ( $ICC=0.947$ ) uyum mevcut idi. Çalışma grubumuzda sindesmofit varlığı ile tek değişkenli analizlerde sigara içimi yanında; yaş, cinsiyet, semptom süresi, eğitim düzeyi, artrit ve koksafemoral eklem tutulumu ilişkili idi. mSASSS skoru ile ayrıca HLA-B27 pozitifliği de ilişkili bulundu. Ancak logistik regresyon analizinde; yaş, semptom süresi, eğitim düzeyi ile koksafemoral eklem tutulumunun sindesmofit gelişimini bağımsız şekilde tahmin ettirdiği gözlemlendi. Bizim modellememizde sigara içiminin ayrıca semptom süresi ve eğitim düzeyi ile iyi derecede ilişkili olduğu bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları AS hastalarında spinal hasarın gelişiminde hastalık süresi ve kalça eklemi tutulumu gibi iyi bilinen hastalık ilişkili faktörlerin yanında sigara içimi ve eğitim düzeyinin de rolü olabileceğinin düşündürmektedir. Ancak sigara içimi, yaş, eğitim düzeyi gibi ilişkili olabilecek diğer faktörler nedeniyle bağımsız bir risk faktörü gibi görülmemektedir.

## **Abstract**

**Background:** Ankylosing spondylitis (AS) is the prototype of spondyloarthritis and is characterized by the predominant axial skeletal involvement. The most fearful complication of disease is new bone formation. The structural changes observed in the axial skeleton were shown to be associated with decreased spinal mobility and disability. It is also one of the most significant determinants of quality of life.

However, it is not clear the factors associated with the development of radiographic structural damage and progression of it. There is some contradictory data regarding smoking and syndesmophyte development. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the factors possibly associated with the spinal new bone formation beside smoking.

**Material and methods:** In total 279 AS patients (193 [69%] male and mean age;  $42.6 \pm 12.2$  years) classified according to the modified New York criteria in a spondyloarthritis cohort followed up in our department was included in the study. Two independent readers scored the anteroposterior and lateral lumbar and lateral cervical X-rays. Discordant readings were resolved by the consensus of two readers. Additionally, the presence of syndesmophyte in any location was noticed. The data regarding demographic features and health-related behavior (smoking status and quantity), parameters related with disease activity (BASDAI, ASDAS-CRP) and function (BASFI, HAQ, BASMI) and laboratory results were obtained from research files. Spearman's rho coefficient was used for the relationship among the development of syndesmophyte/mSASSS scores and demographic, disease-related variables. Risk factors for structural lesion at issue were estimated by logistic regression or multivariate linear regression analysis.

**Results:** There is good agreement between two readers regarding the presence of syndesmophyte ( $\kappa= 0.625$ ) and very good agreement for mSASSS scoring (ICC=0.947). Beside smoking the presence of syndesmophyte was associated with age, sex, symptom duration, education level the presence of arthritis and coxofemoral involvement in univariate analysis. HLA-B27 positivity was only found to be related with mSASSS scores. However logistic regression analysis showed that age, disease duration, education level and the involvement of coxofemoral joint were significant independent predictors of syndesmophyte development. Our analysis also showed that there were good correlation between smoking and duration of symptoms and education level.

**Conclusion:** The results of the present study showed that spinal damage in AS patients could be associated with well-known risk factors like disease duration and hip involvement as well as smoking and education level. However smoking might not be independently predicting the syndesmophyte development probably due to close association of smoking with age and education level.

**Key words:** Ankilozan Spondilit, Sigara, Radyolojik Progresyon , Sindesfomit, mSASSS

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartritler (SpA) ve bu grup hastalığın prototipi olarak bilinen ankilozan spondilit (AS), başlıca aksiyal iskelet, periferik eklemler ve entezis bölgelerini tutan, inflamatuvar, romatizmal hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. AS'de temel patoloji sakroiliak eklemler, omurga ve entezis bölgelerinde yeni kıkırdak ve kemik oluşumudur (entezit ve sindesmofit) [1]

Yapılan popülasyon çalışmaları, sigara içiminin, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmektedir. Sigara içiminin ayrıca, kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalık olan, romatoid artrit gelişimindeki rolü iyi bilinmektedir (2). Son yıllarda, sigara kullanımının ve sigara tüketim miktarının AS gelişimi için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Ancak sigara içiminin, AS başta aksiyal SpA olgularında hastalık gelişimi yanında, hastalığın seyri üzerinde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında (3, 4) sigara tüketilmesi ile hastalık aktivitesi, fonksiyon, yaşam kalitesi ve radyografik hasar ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir.

Bu çalışmada, sigaranın, AS'nin radyolojik progresyonu üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Romatoloji polikliniğinde takipli olan AS hastalarında, sigara ve radyolojik progresyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS) (eski isimleri; Bechterew hastalığı, Marie-Strümpell hastalığı, romatoid spondilit), spondiloartritlerin (SpA) prototip hastalığıdır.

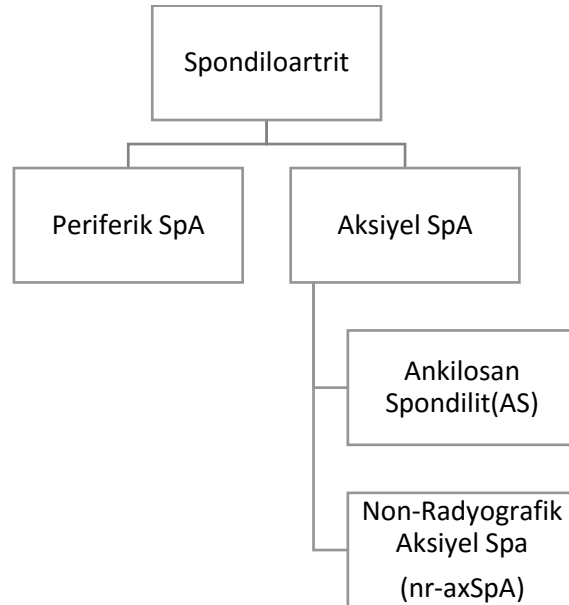
Spondiloartrit terimi; ortak klinik ve radyolojik özellikleri olabilen, bir grup hastalık ailesini tanımlamaktadır. Bu grubun içinde yer almakta olan hastalıklar, aksiyal eklemlerde inflamasyon yapabilmeleri (özellikle sakroiliak eklemlerde), asimetrik oligoartrit yapabilmeleri, entezitlerde (tendonların kemiğe yapışma bölgeleri) inflamasyon yapmaları ve yeni kemik oluşumuna yol açabilmeleri, HLA-B27 ile genetik ilişkileri olmaları nedeniyle spondiloartritler başlığı altında yer almaktadır [1]. Spondiloartritler ailesinde, AS, psoriatic artrit, reaktif artrit, Crohn veya ülseratif kolit ile ilişkili artritler, reaktif artrit ve juvenil başlangıçlı SpA yer almaktadır ( Tablo 1 ).

Tablo – 1. Spondiloartrit ailesi – Klinik sınıflama

1. Ankilozan spondilit (AS)
2. Psöriatik artrit
3. Crohn veya ülseratif kolit ile ilişkili artrit; enteropatik artrit
4. Reaktif artrit
5. Juvenil başlangıçlı SpA

2009 yılında Uluslararası Spondiloartrit değerlendirme Cemiyeti (*Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS*) tarafından, spondiloartritler için yeni bir sınıflama önerisinde bulunulmuştur. Bu öneride klinik ve radyolojik değerlendirmeler ışığında SpA grubu hastalıklar; ön planda aksiyal iskeleti tutuması veya periferik bulguların (artrit, entezit veya daktilit) yapmasına göre 2 gruba ayrılmıştır [5, 6]. Aksiyal iskeleti ön planda tutan hastalık grubu, radyografi de sakroileit bulguları olmasına veya radyografide tipik sakroileit bulguları olmamasına göre bir alt gruba daha ayrılmışlardır (şekil - 1). Aksiyel iskeleti ön planda tutan ve tipik radyografik bulguları olan grup, klasik AS grubunu temsil etmektedir. Radyografide sakroileit bulguları olmayan hastalık grubunun tanımlanması, non-radyografik aksiyel SpA olarak yapılmıştır. Aksiyel iskelet yerine, ön planda periferik artrit, entezit ile seyreden hasta grubuna da periferik SpA tanımı yapılmıştır.

Şekil-1. Spondiloartrilerin tutulum yerine göre sınıflaması





Aksial SpA grubu içinde yer almakta olan, AS ve nr-axSpA hastalıklarının ayrımı direk grafi ile yapılmaktadır. Sakroiliak ekleme, standart yöntemle ön-arka olarak çekilen grafide sağ ve sol sakroiliak eklemler değerlendirilmektedir. Değerlendirme sonrası, her iki ekleminde (bilateral) grade 2 olarak pozitif radyolojik değişikliği olan veya, herhangi bir ekleminde grade 3 ya da grade 4 üstü değişiklik mevcut ise, Ankilozan Spondilit olarak değerlendirilmektedir. Bu değişiklikler yok ise, hastalık nr-axSpA grubuna dahil edilmektedir [7, 8] (tablo -2).

Ankilozan spondilit veya nonradyografik AS hastalarında, sacroiliak eklem tutulumu dışında, omurga tutulumu da olabilmektedir. Lateral olarak çekilmiş olan direk grafide, omurga değerlendirildiğinde vertebraların inflamasyonuna bağlı olarak kareleşme, hastalık evreleri ilerlediği zaman ise sindesfomitler, faset eklemlerde ankiloz, anterior longitudinal ligamente kalsifikasyon olabilmektedir. AS hastalarının hastalıkları boyunca, yaklaşık %50'inde sindesfomit gelişimi bulunmaktadır. Geç dönem AS'nin tipik bulgusu, bambu kamışı (vertebralarının füzyonu) görüntüsüdür. Bu görüntü, AS hastalarında radyolojik progresyonun son evresidir. (Tablo-2)

Yapılan prospektif longitudinal çalışmaların değerlendirilmesi sonrası, vertebralarda ilk olarak erozyonların ve sklerozun meydana geldiği, bu lezyonlardan sonra sindesfomitlerin oluştuğu, sindesfomitlerin ilerlemesi sonrası köprüleşen sindesfomitler de vertebraların füzyona uğramasına neden olmaktadır [9,10]. Bu durum hastalarda postural anormallikler, boyunda fleksiyon deformitesi, lomber lordozun kaybı, omurga hareketlerinde kısıtlılık yaratmaktadır [11]. Omurgadaki değişikliklerde lineer bir değişim görülse de her hasta da bu durum aynı hızda gelişmemektedir. Yapılan bir çalışmada görülmüştür ki 12 yıllık takip süresinde hastanın yaklaşık %25'inde progresyon görülmemiştir. Hastaların %25'inde ise 2 yıl

Tablo 2. Sakroiliak grafideki karakteristik bulgulara göre, eklem hasarında sınıflama

Grade 0 – Normal

Grade 1 – Şüpheli değişiklikler

Grade 2 – Minimal anormallikler (eklem aralığında değişiklik olmadan küçük alanlarda skleroz veya erozyon)

Grade 3 – Belirgin değişiklikler (Orta veya İleri derece erozyonlar, sklerozlar, eklem aralığında genişleme veya daralma, eklemde kısmı ankiloz)

Grade 4 – Ciddi değişiklikler (eklemde tam ankiloz)

içerinde klinik olarak anlamlı radyolojik progresyon görülmüştür [10]. Bu çalışmada risk faktörleri olarak; erkek cinsiyet, daha önceden radyolojik hasara sahip olunması, HLA-B27 pozitifliği ve sigara içimi bulunmuştur.

## 2.2 ANKİLOSAN SPONDİLİT VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ankilozan spondilit, yoğun olarak aksiyal iskeleti tutan (omurga ve sakroiliak eklemler) kronik inflamatuvar bir hastalıktır [12]. Spondiloartritler denilen, klinik ve genetik özellikleri benzer olan (aksiyal iskeleti tutuyor olmaları, entezit, daktilit, üveit gibi benzer kliniklere sahip olmaları, HLA-B27 ile ilişkileri) hastalıklar sınıfının protipidir. Periferik artrit AS'li hastaların %30'unda görülebilmektedir [13]. Romatoid artrit farklı olarak, genellikle eroziv değildir ve periferik eklemlerde hasara genelde yol açmaz. Tek istisnası, ileri AS hastalarında kalça artrit sonucu total eklem protezi gerekebileen durumdur (yaklaşık ileri AS hastalarının %5'i) [14].

Spondiloartritler aksiyal SpA veya periferik SpA olarak sınıflandırılabilir. Aksiyal SpA grubunda AS ve non-radyografik Aksiyal SpA hastalıkları yer almaktadır. Bu gruptaki hastalıkların radyolojik değerlendirmesi veya radyolojik progresyon takibi yapılacağı zaman, sakroiliak eklemler ve omurga akla gelmektedir.

### **2.2.1 Sakroiliak Eklemlerin Radyolojik Değerlendirilmesi**

Sakroiliak eklemlerdeki radyografik değerlendirme, ön-arka şeklinde çekilen, sakroiliak eklemleri içine almakta olan direk grafide yapılmaktadır. Eklemlerdeki hasar durumunun skorlanmasında, AS için geliştirilmiş olan, modifiye New York kriterleri kullanılmaktadır [7] [Tablo-2].

Eklemdaki 3 çeşit yapısal değişiklik burada göz önüne alınmıştır. Skleroz, erozyon, eklem yüzeyinin daralması (ankiloz). Fakat bu grupların bir çoğunda, aynı anda yıkım (erozyonlar) ve yapım (osteoskleroz ve ankiloz) olması nedeniyle bulgular aynı anda mevcut olabilir. Erozyon ve ankiloz hasarlarını grafide ayırmak zor olabilir, pelvik grafilerde sakroilitleri sınıflandırmak zor olabilir. Bunun en önemli sebebi öncelikle sakroiliak eklemlerdeki anatomik karışıklık ve direk radyografide sakroiliak eklemlerin suboptimal görüntülenebilmesidir. Tubergen ve arkadaşları yaptığı çalışma da [15], hem radyologların hem de romatologların sakroilitleri tespit edebilmelerinin orta derece sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir. Gözlemciler arasındaki yorum farkı olduğu da görülmüştür. Yapılan eğitimlerin grafilerin daha iyi yorumlanması bir katkısı olmadığı şeklinde sonuç çıkmıştır.

Sakroiliak eklemlerdeki yapısal hasar (skleroz, erozyon, ankiloz) muhtemelen en iyi bilgisayarlı tomografide (BT) görülebilmektedir. AS 'de, BT ve diğer metotları kıyaslayan bir çalışma olmasa da kemik yapıların değerlendirilmesin BT altın

standart olarak kabul edilmektedir [16]. Fakat BT için sakroiliakları sınıflama sisteminin olmaması, BT'nin sakroiliak progresyonu göstermede radyografiden daha iyi olduğu gösteren çalışma daha olmaması, özellikle sık BT kullanımının pelvik organlara yüksek doz radyasyona maruziyeti arttıracığı ve maliyeti arttıracığı göz önüne alındığında, sakroiliakları değerlendirme de BT kullanımı çok uygun görülmemektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) son yıllarda artan kullanım metotlarından birisi olmuştur. MR sakroiliak eklemlerdeki aktif inflamatuvar lezyonları gösterme de, diğer görüntüleme göre çok daha iyidir [17]. MR post-inflamatuvar (yapısal) değişiklikler olan skleroz, erozyon, ankiloz gibi değişiklikleri göstermekle birlikte, MR -spesifik olan yağlı lezyonları (fatty lesions) da göstermektedir. Bu lezyonlar erken postinflamatuvar değişiklik olabilir [18] muhtemelen erken dönem kemik yapılanmasını ve yeni kemik oluşumunun başlangıcı olduğunu göstermektedir [19]. Fakat bu özelliklere rağmen, MR için olan aktif ve kronik inflamasyon bulgularının, radyolojik progresyon için olan prediktif değerlerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu sebeple, radyolojik progresyon takibi için, MR yöntemlerinin kullanılıp kullanamayacağına dair değerlendirmeler devam etmektedir.

Bütün kısıtlılıklara rağmen, direk grafi sakroiliak eklemlerdeki progresyonun incelenmesinde standart metot olarak gözükmektedir.

### **2.2.2 Omurganın Radyolojik Değerlendirilmesi**

AS hastalarında, omurgaki hastalık tutulumunu gösteren, birçok yapısal değişiklik vardır. Bunlar sırayla erozyon, skleroz, vertebrada kareleşme, sindesfomitler, sindesfomitlerin ankiloz olması, eklem aralığında daralma, faset

eklemlerde erozyon ve ankiloz, spondilodiskit ve fraktürler olarak sıralanabilir. Genellikle bu değişikliklerin hepsi, aksial SpA hastalarında, radyolojik bazal değerlendirme esnasında ve progresyonda yer almaz. En tipik olanı ve muhtemelen SpA'ya en uygun radyolojik değişikliklik sindesfomittir. Sindesfomit; omurgadaki radyolojik hasarı ve progresyonu göstermede en yaygın kullanılan 3 skora sistemde de yer alması, AS ve SpA için ne kadar özgün olduğunu göstermektedir.

Omurganın radyolojik incelemesinde, ilk skora sistemi olan Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) [20], bütün omurgayı içermektedir. Bu sebepten dolayı, sensitivitesi yeni skora sistemlerine göre göreceli daha düşüktür. Takip eden skora sistemi the Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (SASSS) [21], ve yakın zamanda geliştirilmiş olan üçüncü skora sistemi the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) [22], vertebrada yapısal değişiklikleri skora da BASRI skorlamasına göre daha detaylıdır. mSASSS skora sistemi, omurgadaki bazal radyolojik değerlendirmenin yapılması, radyolojik progresyonun takibi için standart yöntem olmuştur. mSASSS'e göre lomber ve servikal vertebraların lateral taraftan bakıldığında görülen ön yüzleri skorlanmaktadır (toplamda 24 köşe skorlanmaktadır). Ve skora sonucunda mSASSS skoru ortaya çıkmaktadır.(Tablo-3)

Omurga kemikleri için tomografi, kemik yapıyı daha iyi şekilde gösteriyor olsa da, yüksek doz radyasyon ve yüksek maliyet, sadece gerekli durumlarda tomografi çekilmesini zorunlu kılmaktadır.

Tablo – 3. Vertebra köşelerinin skorlanması (Her bir köşe ayrı değerlendirilir.)

Normal bulgular – 0 puan
Erozyon veya skleroz veya kareleşme – 1 puan
Sindesfomit – 2 puan
Köprüleşen sindesfomit – 3 puan
Toplam puan aralığı [0-72]

MR aktif inflamasyon ve yeni kemik oluşumu hakkında bilgiler verse de, omurga yeni kemik oluşumunun değerlendirilmesi için, düşük sensitiviteye sahip olması nedeniyle tek başına kullanılması uygun değildir. MR’da aktif inflamasyonun sindesfomit gelişimi için prediktif olup olmadığı konusunda değişen görüşler mevcuttur [23, 24, 25]. Post inflamatuvar yağlı lezyonların sindesfomit gelişimi için prediktif olabileceğine dair çalışmalar [26] mevcut olsa da, MR bazal değerlendirme ve radyolojik progresyon takibinde, omurga için, hala ilk seçenek değildir.

Omurgadaki radyolojik progresyonu değerlendirme amacıyla yapılan önemli çalışmalardan olan, OSASIS kohort çalışmasında görülmüştür ki, radyografik spinal progresyon için, en güçlü prediktör, bazal grafide sindesfomit olmasıdır [27]. Bu sonuç daha önceki yapılmış olan, sindesfomit varlığının, AS’de radyolojik progresyonun en güçlü prediktörü olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur [28-30]. GESPIC (*German Spondyloarthritis Inception Cohort*) çalışmasında da, bazal

sindesfomit varlığının, radyografik progresyon için prediktör olduğu görülmüştür [31]. GESPIC çalışmasında, radyografik progresyon için sigara içiminde risk prediktörü olduğu görülmektedir.

Literatür incelendiğinde, omurgadaki yapısal hasarın gelişiminin; bazal değerlendirmede sindesfomitlerin varlığına, sistemik inflamatuvar aktiviteye ve muhtemel olarak sigaraya bağlı olduğu görülmektedir. mSASSS skorunda ne kadar artmanın veya yıllar için kaç tane yeni sindesfomit oluşmasının klinik olarak anlamlı olduğu daha tam olarak bilinmemektedir. Fakat veriler göstermektedir mSASSS skorundaki artış ile omurga hareketlerinde kısıtlılık ve fiziksel aktivitelerde azalma vardır. Aksiyal SpA hastaları için, radyolojik progresyonunda durdurulmaya veya yavaşlatılmaya çalışılmasının önemli olduğu ise değişmeyen bir gerçektir.

### **2.3 ANKİLOZAN SPONDİLİT VE SİGARA İLİŞKİSİ**

Gelişmiş ülkelerde, sigara içim oranı %14 ile %38 arasında değişmektedir [32]. Bu kadar yüksek oranda toplumda yer alan bir çevresel etken olması nedeniyle, sigara ile oto-immunite arasındaki ilişki uzun zamandır tartışılmaktadır [33]. Oto-immun hastalıkların patogenezinde yapılan çalışmalar ilerledikçe, çevresel etkenler nedeniyle tetkiklenen yeni otoantikorların keşfi, araştırmacıların ayrıca dikkatini çekmiştir [34]. Yapılan çalışmalar sonucunda sigara içiminin, romatoid artrit (RA) kötü progresyon yönünde bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Genetik olarak yatkınlığı da olanlarda (shared epitope denilen mekanizma) sigara içiminin hastalık gelişimine etkisinin daha da anlamlı olduğu görülmüştür. Sigara tüketimi ayrıca tedaviye yanıtlarda azalmaya da neden olmuştur. RA'da sigara kullanımının, posttranslasyonel sitrulinasyon ve anti-citrullined peptit antikorunun (anti-CCP) oluşması ve bazı bakteri türleri ile birlikte (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp.*) periodontritis

gelişimi ilişkili olduğu gösterilmiştir [2, 35, 36]. Romatoid artritteki bulgular sonrası, sigara kullanımının AS ve SpA hastalarında, hastalık gelişimi ve progresyonu için risk faktörü olup olmadığı konusunda son yıllarda bir çok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğunluğu, sigara kullanımının, daha yüksek hastalık aktivitesi, daha kötü fonksiyonel kapasite ve daha kötü hayat kalitesi ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar sunmuştur [37-46]. Ve birçok çalışma, sigaranın AS ve SpA hastalarında fonksiyonel kapasitenin azalmasının ilerlemesini hızlandığı, uzun dönem sonuçların daha kötü olmasına neden olduğu yönünde vurgulama yapmıştır [3, 37, 38]. Ek olarak, sigara kullanımının, hastalığın ileri safhaya ilerlemesine, hastalığın daha aktif olmasına, genç aksiyal SpA'lı hastalarda daha erken dönemde inflamatuvar bel ağrısına neden olduğu görülmüştür [3, 39]. Sigara kullanımının, hastalık aktivasyonu göstergesi olan BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) ve ankilozan spondilitli hastalarda hayat kalitesi göstergesi olan ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) sonuçlarında negatif yönde etkisi olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur [40-43]. Sigara kullanan hastalarda, sigara kullanmayan hastalara göre, parmak ucu-yer mesafesi, Schober testi, servikal rotasyon, lateral lumbar fleksiyon, göğüs ekspansiyonu, occiput-duvar mesafesi gibi fizik muayene sonuçları daha kötü sonuçlanmıştır [3, 38]. Bu bilgilere ek olarak, Waard ve arkadaşları AS hastalarında sigara içiminin radyografik progresyon üzerine etkisi olduğu [4] Poddubnyy ve arkadaşları ise aksiyal SpA hastalarında radyolojik progresyon üzerine diğer faktörlerden bağımsız etkili olduğu ve radyolojik progresyon için belirleyici olabileceğini yönünde sonuçlar açıklamışlardır [44]. Sigara kullanım miktarında, paket yıl olarak, artmasının da, aksiyal spondilitli hastalarda, radyografik progresyon üzerine etkisi olduğunu gösteren çalışma mevcuttur [45].



Sigaranın progresyon üzerine etkili olmak dışında, AS gelişiminde de rol oynayabileceğine dair bulgular vardır. Yakın zamanda yapılan 396.000 insan yılı takibi içeren Norveç popülasyonunda yapılmış olan kohortta, sigara içiminin insidental AS gelişiminde artış ile ilişkisi olduğu açıklanmıştır [46]. Direk grafi progresyonu dışında, sigara kullanımı, erken dönem aksiyal SpA hastalarında, MR'da enflamasyon ve yapısal hasar artışı ile ilişkili bulunmuş ve sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre enflamasyon göstergelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [3]. İki yıllık yapılan bir longitudinal çalışmada, BASDAI sonuçlarının sigara içenler ve içmeyenler arasında aynı olduğu görülmüş, alt grup analizi incelendiği zaman, C-reaktif protein değerleri yüksek olan sigara içen ve sigara içmeyen hastalar karşılaştırıldığında, sigara içmeyenlerin BASDAI değerlerinin daha düşük çıktığı görülmüştür. Bu bulgu sigaranın etkisinin enflamatuvar mekanizmalar üzerinden olabileceğini yönünde tartışmaya neden olmuştur [47].

Yapılan çalışmalar hepsi birden genel olarak değerlendirildiğinde, sigara kullanımı hastalığın hem erken hem geç safhasında; hastalık aktivitesi, C-reaktif protein, hayat kalitesi, fonksiyonel kısıtlılık ve radyolojik progresyon ile ilişkili gözükmetedir (tablo-5).

Tablo-5 – Ankilosan spondilit ve sigara ilişkisini gösteren önemli çalışmalar

Ward ve ark. (2009) 398 AS hastası [4]

---

Chung ve ark. (2012) 664 Aksiyel SpA hastası (DESIR kohortu) [3]

---

Poddubnyy ve ark. (2012) 210 Aksiyel SpA hastası (GESPIC kohortu) [31]

---

Ciurea ve ark. (2012) 1129 Aksiyel SpA hastası [72]

---

Sakellariou ve ark. (2015 ) 106 AS hastası [71]

## 2.4 ANKİLOZAN SPONDİLİTTE SİGARANIN KULLANIMININ HASTALIK ÜZERİNE OLASI MEKANİZMALARI

### 2.4.1 Posttranslasyonel Sitrulinasyon mekanizması (CITRULLINATION)

Posttranslasyonel sitrulinasyon, bazı polipeptidlerdeki argininlerin deiminasyonunu tanımlamaktadır. Kalsiyum bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir (48). Bu biyokimyasal işlem sonucu, pozitif yüklü argininler polar ama yüklü olmayan sitrulinlere dönüşür. Sitruline edilmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler, immun sistemin bu proteinlere saldırı gerçekleştirmesi ise sonuçlabilmektedir. Romatoid artrit, anti-citrullinated protein (ACP) antikoru denilen antikoru, hastalık için oldukça spesifik olduğu görülmüştür. RA hastalarında, bu sitrullenme mekanizması ile sigara kullanımı arasında ilişki, literatürde çalışmalarda gösterilmiştir. Bu biyokimsal mekanizma romatoid artrit hastalarında görüldüğü gibi, AS hastalarında da görülebilmektedir. Sitrullenmiş vimentin'in (citrullinated vimentin (MCV)), AS hastalığı [49] ve radyolojik progresyon [50] ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar literatürde yer almaktadır. Bodnar ve arkadaşları, AS ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, 43 AS hastası (%30 sigara içicisi) , 44 sağlıklı gönüllü (%34 sigara içicisi) kişiyi incelemiş olup, AS hastalarının %37'sinde antimitated citrullinated vimentin antikolarını (anti-MCV) pozitif olarak bulmuşlardır (kontrol hastalarında % 0 pozitiflik). Fakat yapıtıkları değerlendirme sonucu Anti-MCV ile anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varamamışlardır [49].

Bay-Jensen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sitrullenmiş ve matrixmetalloproteinaz enzimi (MMP) tarafından yıkılmış olan vimentin yıkım ürünleri (degraded fragment of vimentin) ile hastalık arasında (201 AS, 35 kontrol ve 47 RA hastasında) ilişki olup olmadığını araştırmışlardır [50]. AS hastalarında, dolaşımda bulunan sitrullenmiş ve yıkıma uğramış vimentin ürünlerinin değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduklarını göstermişlerdir. AS hastaları arasında yapılan inceleme de, daha yüksek miktarda yıkım ürününe sahip hastaların, yüksek mSASSS skoruna ve BASDAI skoruna sahip oldukları gösterilmiştir. Ve bu durumun radyolojik progresyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sigara dahil edilmemiş olsa da, sitrullenmenin radyolojik progresyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

AS 'de , bazı HLA-B-27 allel varyantlarının, özellikle HLA-B\*2705 ve B\*2709 allellerinin, sitrullenebileceğini ve antijen sunumu değiştirebileceği gösteren çalışma literatürde mevcuttur [51]. Fakat diğer klinik çalışmalar bu görüşü destekleyememiştir. Kim ve arkadaşları, anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide) antikörlerini, 625 AS hastasının sadece %4'ünde bulunduğu göstermişlerdir, bu da periferik artrit ile ilişkili bulunmuştur [52]. Radyolojik etkisi bu çalışmada gösterilememiştir.

Posttranslasyonel sitrulinasyon mekanizması dışında, başka enzimsel mekanizlarında, sigara kullanımı ile radyolojik progresyon arasındaki ilişkili olabileceği araştıran çalışmalar mevcuttur. Matrix metalloproteinaz enzimi, ( MMP) , bu ilişkide yer alan etkenlerden biri olabilir. MMP düzeyleri, AS'lerde kontrol hastalarına göre daha yüksektir [53]. 157 AS hastasını içeren bir çalışmada, 30 sitokin, 5 MMP ve 4 doku MMP inhibitörleri incelenmiş olup, BASDAI değerleri

ilişkili olarak, MMP - 8 , MMP - 9, hepatosit büyüme faktörü ve kemokin ligand 8, CRP 'den bağımsız olarak ve sigara ile ilişkili olarak anlamlı bulunmuştur [54]. Yüksek MMP değerlerinin, sigara içimi ve daha kötü BASDAI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada sigara dumanı maruziyetinin makrofajlarda MMP-9 ekspresyonuna neden olduğu görülmüştür [55]. Sigara içimi yüksek CRP ve sedimantasyon ile de ilişkilidir [56]. Sigara kullanımının AS radyolojik progresyona neden olması bu mekanizmaların aktifleşmesi ile ilişkili olabilir görüşü literatürde tartışılmaktadır

#### **2.4.2 Sigara Ve Enflamasyon**

Akut faz yanıtı göstergesi olan CRP değeri ve lökosit değeri, sigara içmeyenlerle kıyaslandığında, sigara içen kişilerde daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu artış proinflatuar sitokinlere (örn: TNF - $\alpha$  ve IL- 6) ikincil olarak meydana geldiği düşünülebilir [57]. Sigaranın NF- $\kappa$ B yolu ile enflamuar hücreleri arttırdığı görülmüştür. Sigara ve enflamasyon, dentritik hücreleri de işin içine katmaktadır [58]. Sigara Th17 lenfosit farklılaşmasını ve aktivasyonunu etkilemektedir [58]. Sigara içimi ile IL-17 arasında da ilişki vardır [59]. Th17 yolunun SpA da etkili olduğu bilinmektedir [60], Th17 yanıtı ayrıca hem periodontitis (RA'da olası patogenez mekanizmalardan birisi) ve sigara içimi ile de ilişkilidir [61]. Sigaranın immun sistem üzerine olası bu etkileri, AS için mekanizma yollarından birisi olabilir.

#### **2.4.3 Sigaranın Ankilozan Spondilitte Yeniden Yapılanma (remodelling )**

##### **Üzerine Etkisi**

Ankilopzan spondilitte entezit bölgesinde (tendonların kemiğe yapışma bölgesi), kemik gelişimin gerçekleşebileceği bilinmektedir. Fakat entezit bölgelerinde yeni kemik gelişimi, birden çok faktöre bağlıdır. Bu süreçte; Wnt sinyal yolağı ve onun karşı yolağı olan ve inhibisyonda rol alan DKK1 proteini ile, kemik morfolojik proteinleri (BMP) rol oynuyor olabilir. Onkolojik bir modelde yapılan incelemede, sigara kullanımının, Wnt sinyal yolağında inhibisyonunda rol alan reseptör ligantında, promotor hipermetilasyonu yapması sonucu, ligantın işlevsiz hala gelmesine, böylece Wnt yolağının anormal olarak aktive olmasına neden olabileceğine dair bir görüş bildirilmiştir [62]. Bu mekanizma AS'da kemik oluşumunda yer alıp almadığı tartışmalıdır. Yapılan başka çalışmalarda tam tersi olarak, sigara içiminin, hava yollarında epitelyal Wnt mRNA düzeylerini azalttığı [63] ve hava yollarındaki hücrelerde Wnt yolağını inhibe ettiği görülmüştür [64].

Sigara içiminin BMP 'ye olan etkisi incelendiğinde, sigara içenler ve içmeyenlerin dahil edildiği bir araştırma da, periosttan alınan örnekler PCR ile incelendiğinde, BMP-2 , -4 , ve -6 gen ekspresyonlarının sigara içenlerde daha az olduğu görülmüştür [43]. Bu çalışmanın sonuçları, sigara içiminin lokal kemik etkilerine üzerine direk etkisi olmadığını düşündürmektedir, fakat gene de sonuçların entezitlere uyarlanması doğru olmayacaktır.

Yukarıdaki mekanizmalarda da tartışıldığı gibi literatürde, sigaranın, mekanizlar üzerine farklı etkileri olabileceği görülmektedir. Sigara, proinflamatuvar ve pro-oksidatif etkisiyle, AS ve SpA gelişiminde rol oynayan bir etken olarak değerlendirilmektedir. Diğer çevresel etkenlere, yatkınlık yaratmada rol alıyor da olabilir. Çevresel bir etken olarak, toplum da bu kadar yaygın olması nedeniyle, araştırmaların devam edeceği kaçınılmaz bir gerçektir. Çalışmalarla birlikte,

sigaranın AS üzerine etkisini anlamız için, yeni mekanizmaların keşfe açık olduğu görülmektedir. Ne olursa olsun sigara; pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörü oluşturmaktadır. Bu hastalıklar SpA'da ko-morbilite artışında ayrıca etkili oldukları için, sigara içmeyi bırakmanın, hem terapötik olarak hem hastalık modifikasyonu için etkili olacağı açıkça belirgindir. Sigara bırakılmasının sağlanması, AS ve SpA hastalarında önerilebilir bir tedavi yöntemi olarak gözükmektedir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3-GEREÇ VE YÖNTEMLER**

##### **3.1 Hastaların Seçimi**

Bu çalışmaya, etik kurul onamı alındıktan sonar, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, Romatoloji Polikliniğinde izlenen, modifiye New York kriterlerine (8) göre AS hastaları ve ASAS aksiyal spondiloartrit kriterleri uyarınca (5-7) non-radyografik aksiyal SpA olarak sınıflandırılan ve radyografik skorlama için yeterli görüntülemesi bulunan tüm hastalar alındı. Hastaların mevcut ise direkt grafilerde sakroiliak eklemleri modifiye New York kriterlerine (8) göre skorlandı. Servikal lateral grafileri ile lombar AP ve lateral grafileri ise *Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score* (mSASSS) (21,22) kriterlerine göre skorlandı. Ayrıca servikal ve/veya lombar sindesmofit varlığı not edildi.

Hastaların bilgilendirilmiş onamları daha önce etik onam aldığımız "Aksiyel Spondioartropati Tanılı veya Aksiyel Spondilortropati Şüphesi Olan Hastaların Uzun Dönem Takipleri ve Radyolojik Progresyon Üzerine Etkili Faktörlerin

Değerlendirilmesi” isimli çalışmada alındığı için yeniden bilgilendirilmiş onam alınmadı.

### **Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1- Modifiye New York kriterlerine göre AS veya ASAS aksiyal SpA kriterlerine göre aksiyal SpA olarak sınıflanmak

2- Radyografik skorlama için uygun görüntülerin bulunması

### **Hastaların Dışlanma Kriterleri:**

1- Retrospektif dosya taramasında sigara içimi bilgisi bulunmayan veya sigara içimi hakkında bilgi almak için ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar için standard bir form kullanılarak veri toplandı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, semptom süresi, bel ağrısının başlangıcından itibaren geçen süre, tanıdan itibaren geçen süre, değerlendirme sırasında NSAID kullanımı) ve dosya kayıtlarından ulaşılabirirse böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein değerleri ve HLA-B 27 durumları kaydedildi. Ayrıca dosyaları gözden geçirilen hastaların radyografik hasar ile ilişkili olabilecek hastalık aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili aşağıdaki parametreler mevcut ise not edildi. Bunlar;

- Hasta ağrı skalaları,
- Hasta Global Hastalık Aktivite Skalası,
- Son 1 hafta ve 6 ay için Bath Ankylosing Spondylitis-Global (BAS-G),
- Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire; HAQ),

- AS Yaşam kalitesi ölçeği (Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASQOL)
- Vizit sırasında hesaplanan Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS)

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra, mevcut grafileri, 2 deneyimli uzman tarafından çift kör olarak okundu ve yorumlanacaktır. Uzmanlar arasındaki uyuşmazlık durumu farkı durumunda ortak karara varıldı. Karar sonucu, mSASSS skorlaması veya sakroiliak eklem hasar derecelendirmesi yapıldı.

### **3.2 Verilerinin İstatistik Değerlendirmesi**

Sindesmofit gelişimi ve MSASSS skorları ile demografik ve hastalık ilişkili verilerinin arasındaki ilişkinin analizinde Spearman's rho katsayısı kullanıldı. Bahsi geçen radyolojik hasar lezyonu gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesinde logistic veya multivariate lineer regresyon analizi uygunluk durumuna göre kullanıldı.

## **4.BULGULAR**

Tez çalışmasının ilk aşamasında, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi romatoloji polikliniğinde spondiloartrit kohortunda takip edilen toplam 383 hasta değerlendirildi. Modifiye New York kriterlerine ile hastaların değerlendirilmesi sonrası, 279 hastanın Ankilozan Spondilit, 104 hastanın non-radyografik Aksiyal SpA olduğuna karar verildi. AS tanısı ile izlenen 279 (193 [%69] erkek ve ortalama yaş;  $42.6 \pm 12.2$ ) hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve bazı klinik verileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5 - AS hastalarının demografik ve klinik karakteristikleri



---

	AS hastaları
Yaş, ortalama $\pm$ SD	42,6 $\pm$ 12,2
Erkek cinsiyet, n (%)	193 (%69)
Semptom süresi, ortalama $\pm$ SD (yıl)	15,5 $\pm$ 10,7
Eğitim süresi, ortalama $\pm$ SD (yıl)	9,2 $\pm$ 4,4
Koksa femoral eklem tutulumu, n (%)	71 (%27)
Artrit varlığı, n (%)	91 (%39)
ASDAS-CRP, ortalama $\pm$ SD (yıl)	3,1 $\pm$ 1,3
HLA-B27 pozitifliği, n (%)	112(%69)
Sigara *	
Hiç içmeyenler, n (%)	73(%27)
Halen içenler, n (%)	124(%46)
Önceden içmiş olanlar, n (%)	75(%27)
Paket yılı, ortalama $\pm$ SD (yıl)	12,3 $\pm$ 16,7

---

\* 7 tane AS hastasının sigara içimi hakkında bilgiye ulaşılamadı.

Çalışmaya alınan hastaların grafileri, 2 deneyimli okuyucu tarafından yorumlanmıştır. Sindesmofit varlığının tespitinde iki araştırmacı arasında iyi derecede ( $\kappa= 0.625$ ), total mSASSS skorlamasında da çok iyi derecede (ICC=0.947) uyum mevcuttu. AS hastalarının radyografilerinde, mSASSS skorları ve omurgada

sindesfomit varlığı değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, AS hastalarının sigara içimi ile radyolojik progresyon arasındaki karşılaştırmaları yapılmıştır. Karşılaştırmalara ait tablolar aşağıdaki verilmiştir. İlk olarak, Tablo 6’ da görüldüğü gibi tütün ürünleri kullanımında “sigara hiç içmemiş, şu an aktif kullanmakta ve eskiden içmiş” olarak yapılan ayrıma dayalı değerlendirme yapılmıştır. Kohortta takip edilen 7 hastanın sigara içimi bilgisi sistemde olmayıp hastalara da ulaşılamadığından, bu 7 hasta değerlendirme dışı tutulmuştur. Sindesfomit için gruplar arası kıyaslamada Chi-Square testi kullanılmış olup  $P = 0,047$  olarak bulunmuştur. mSASSS skorunun gruplar arasındaki farklılık değerlendirmesinde ANOVA testi kullanılmış olup, AS hastalarında, sigara kullanım öykülerine göre mSASSS skorları ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aktif sigara içenlerde, CRP ortalaması daha yüksek olsa da, istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Tablo – 6. Sigara kullanım öyküsü ile sindesfomit varlığı, mSASSS ve diğer parametlerin ilişkisi

	Hiç içmemiş (n=73)	Aktif İçiyor (n=124)	Eskiden İçmiş (n=75)	<i>P</i>
Değişken <i>f</i>				
Sindesfomit varlığı, n(%)	39 (%67,2)	69(%67)	55(%83,3)	<b>P = 0,047</b>
mSASSS skoru,ortalama ± SD	13 ± 23,8	15,2 ± 22,9	21,6 ± 24,3	P > 0,05 ( NS )
Erkek cinsiyet, n(%)	36 (%50)	90 (%73,2)	61 (%81,3)	P<0,001

Eğitim Süresi $\pm$ SD (yıl)	9,5 $\pm$ 5	9,5 $\pm$ 4,1	8,4 $\pm$ 4,4	P>0,05 ( NS )
Artrit varlığı, n(%)	27(%37)	40(%37,4)	24(%36,9)	P>0,05 ( NS )
HLA-B27 varlığı n(%)	24(%65)	55(%70,5)	30(%68,2)	P>0,05 ( NS )
Kalça Tutulumu, n(%)	23(%33)	27(%23)	18(%26,5)	P>0,05 ( NS )
Yaş, ortalama $\pm$ SD (yıl)	43 $\pm$ 13,9	39,9 $\pm$ 10,6	46,8 $\pm$ 11,5	P<0,05
Semptom Süresi, ortalama $\pm$ SD(yıl)	13 $\pm$ 9,8	14,5 $\pm$ 9	19,4 $\pm$ 12,7	P<0,05
CRP mg/L, ortalama, $\pm$ SD	15,3 $\pm$ 21,2	22,9 $\pm$ 30	15,5 $\pm$ 21,2	P>0,05 ( NS )
ESR mm/saat , ortalama $\pm$ SD	31 $\pm$ 25	29 $\pm$ 20,2	26,5 $\pm$ 21,7	P>0,05 ( NS )
Asdas-CRP,ortama $\pm$ SD	2,8 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 1,2	P>0,05 ( NS )
BASDAI, ortamala $\pm$ SD	4,3 $\pm$ 2,6	4,5 $\pm$ 2,3	4,6 $\pm$ 2,5	P>0,05 ( NS )
BASMI, ortalama $\pm$ SD	3,6 $\pm$ 2,2	3,4 $\pm$ 1,9	4 $\pm$ 1,6	P>0,05 ( NS )

\* Gruplar arası farkın değerlendirilmesinde, (sigara hiç içmemiş-sigara içmiş-eskiden sigara içmiş) Pearson  $\chi^2$  testi veya ANOVA testi kullanılmıştır.

† 52 Hastanın sindesfomit varlığı hakkında, hastaların grafilerinin yetersizliği nedeniyle yeterli grafi değerlendirmesi yapılamamıştır.İstatistik dışı tutulmuştur.

Sigara içimi ile yapısal hasar arasında doz ilişkisinin araştırılması için sigara kullanıcıları; 10 yıl/paket altı ve 10 yıl paket/üstü öyküsü olanlar şeklinde yeniden gruplandırılarak analizler tekrar edilmiştir (Tablo 7). Kohortta AS olarak takip edilen

11 hastanın paket/yıl bilgilerine ulaşamamıştır. Bu sebeple bilgisi olmayan hastalar değerlendirme dışı tutulmuştur. Sigara paket yıla göre yapılan ayırım sonrası, sindesfomit ve mSASSS skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Paket yıl gruplarında, eskiden sigara içenler veya aktif sigara içenlerin sayıları arasında anlamlı farklılık olmadığı da görülmüştür. Bu durum paket yıl tablosunu değerlendirilmesini daha da anlamlı kılmıştır. İlginç olarak kalça tutulumu ve ESR sonuçları arasında gruplar arasında fark çıkmıştır.

Tablo – 7. Ankilozan spondilit hastalarında sigara dozu ile hastalık ilişkili değişkenlerin ilişkisi.

Değişken	Hiç içmemiş* (n=73)	10 yıl paket ve altı öyküsü olanlar* (n=99)	10 yıl paket üstü öyküsü olanlar *(n=96)	Gruplar Arası Fark <sup>†</sup>
Sindesfomit varlığı, n(%)	40 (%67,8)	52(%61,9)	70(%84,3)	p<0,05
mSASSS skoru,ortalama ± SD	13,1 ± 23,5	8,6 ± 15,2	26,5 ± 27,5	p<0,001
Erkek cinsiyet, n(%)	36 (%49,3)	71(%71,7)	79(%82,3)	p<0,001
Eğitim Süresi ± SD (yıl)	9,4 ± 5	9,5 ± 4,4	8,7 ± 3,9	p>0,05 (NS)
Aktif Sigara içiyor	0	65(%65,7)	56(%58,3)	p>0,05 (NS)
Eskiden sigara içmiş	0	34(%34,3)	40(%41,7)	p>0,05 (NS)

Artrit varlığı, n(%)	27(%37)	30(%34,5)	33(%38,8)	p>0,05 (NS)
HLA-B27 varlığı n(%)	25(%65,8)	39(%62,9)	47(%77)	p>0,05 (NS)
Kalça Tutulumu, n(%)	23(%32,4)	14(%14,6)	29(%33)	p<0,05
Yaş, ortalama ± SD (yıl)	43,1 ± 13,9	38,2 ± 10,4	46,9 ± 10,8	p<0,001
Semptom Süresi, ortalama ± SD(yıl)	13 ± 9,8	13,1 ± 8,4	19,5 ± 11,6	p<0,001
Sigara paket/yıl, ortama ± SD	0	5,1 ± 3,1	29,1 ± 17,8	p<0,001°
CRP mg/L, ortalama, ± SD	15,7 ± 21,3	18,8 ± 27,1	21,6 ± 27,5	p>0,05 (NS)
ESR mm/saat , ortalama ± SD	31,5 ± 25,5	23,9 ± 18,1	32,3 ± 22,4	p<0,05
Asdas-CRP, ortama ± SD	2,8 ± 1,1	3,1 ± 1,2	3,2 ± 1,3	p>0,05 (NS)
BASDAI, ortamala ± SD	4,3 ± 2,6	4,6 ± 2,2	4,6 ± 2,6	p>0,05 (NS)
BASMI, ortalama ± SD	3,6 ± 2,2	3,4 ± 1,8	3,9 ± 1,8	p>0,05 (NS)

\* 14 hastanın sigara/paket yıl bilgisi mevcut değildir. <sup>1</sup> İstatistiki değerlendirme, Pearson  $\chi^2$  testi, anova, veya Kruskal-Wallis testlerinden uygun olan ile yapılmıştır. °Sigara paket/yıl fark karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.

Sigaranın, AS hastalarında içme durumuna göre, paket yıl olarak değerlendirilmeye alınması sonrası, sindesfomit ve mSASSS skorlarında gruplar arası fark çıkması üzerine, gerçekten bu durumda sigaranın total tüketilen miktarının fark yaratıp yaratmadığı görebilmek için, hiç sigara içmeyenler ile 10 yıl paket altı içenler bir grupta toplanılmıştır. 10 yıl üstü paket sigara içenler ile verileri tekrar karşılaştırılarak sonuçlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo – 8. Ankilozan spondilit hastalarında, hiç sigara içmeyen veya 10 paket/yıl altı sigara içen grup ile, 10 yıl üstü sigara içen grubun karşılaştırılması

	Hiç Sigara İçmemiş veya 10 yıl altı içmiş(n=172)	10 yıl paket üstü sigara içmiş(n=96)	İstatiksel Fark*
Sindesfomit varlığı, n(%)	92(%64,3)	70(%84,3)	p<0,05
mSASSS skoru,ortalama ± SD	10,5 ± 18,7	26,5 ± 27,5	p<0,001
Erkek cinsiyet, n(%)	107 (%62,2)	79(%82,3)	p<0,05
Kalça Tutulumu, n(%)	37(%22,2)	29(%33)	p=0,61
Yaş, ortalama ± SD (yıl)	40,3 ± 12,2	46,9 ± 10,8	p<0,001
Semptom Süresi, ortalama ± SD(yıl)	13,1 ± 9	19,5 ± 11,6	p<0,001
Sigara paket/yıl, ortama ± SD	2,9 ± 3,4	29,1 ± 17,8	p<0,001
ESR mm/saat , ortalama ± SD	27,1 ± 21,7	32,3 ± 22,4	p>0,05

\*İstatistiki değerlendirmede Pearson  $\chi^2$  veya mann-whitney-u testinden uygun olan kullanılmıştır

Yapılan değerlendirme sonrası, 10 yıl paket üstü sigara içenlerde, daha fazla sindesfomit görüldüğü mSASSS skorlarının daha kötü olduğu, büyük bir kısmının

erkek olduğu, yaş ortalamalarının daha büyük olduğu görülmüştür. Kalça tutulumu ve ESR arasında farkın, paket yıl miktarının artmasından kaynaklanmadığı, anlamlılığın kaybolmasıyla görülmüştür.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, AS hastalarında, sigara kullanımının yapısal hasar için doz-yanıt etkisine sahip olduğu düşünüldü. Bu sebeple, sigara tüketiminin yapısal ilerleme için bağımsız bir değişken olup olmadığının incelenmesine karar verilmiştir. İlk olarak sindesmofit gelişimi ve MSASSS skorları ile demografik ve hastalık ilişkili verilerin arasındaki ilişkinin ortaya konulması ve sigara dışı etkenlerin sindesfomit oluşumuna etkisi olup olmadığına bakmak amacıyla Spearman's rho testi kullanıldı. Bahsi geçen radyolojik hasar lezyonu gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin tayininde ise, logistic veya multivariate lineer regresyon analizinden uygun olanı kullanıldı. AS hastalarında yapılan tek değişkenli analizde sindesmofit varlığı ile sigara içimi yanında; yaş, cinsiyet, semptom süresi, eğitim düzeyi, artrit ve koksafemoral eklem tutulumunun ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo - 9). Sigara kullanımının progresyona etkisi Odds Ratio olarak 0,887 hesaplanmıştır. mSASSS skoru ile ayrıca HLA-B27 pozitifliği de ilişkili bulunmuştur. Logistik regresyon analizinde; yaş, semptom süresi, eğitim düzeyi ile koksafemoral eklem tutulumunun sindesmofit gelişimini bağımsız şekilde tahmin ettirdiği gözlemlendi. Bizim modellememizde sigara içiminin ayrıca semptom süresi ve eğitim düzeyi ile iyi derecede ilişkili olduğu bulundu. Yapılan değerlendirmeler sonrası, sigara içiminin sindesmofit gelişimi için bağımsız bir prediktif faktör olmadığı görüldü.

Tablo – 9. Sindesmofit gelişimi ile ilişkili faktörler

Değişken	<i>Rho</i>	<i>P</i>	OR veya Eks (B)	
			(95% CI)	<i>P</i>
<b>Yaş</b>	<b>0.430</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.053 (1.003-1.106)</b>	<b>0.038</b>
Cinsiyet	0.128	0.05	1.500 (0.610-3.686)	0.377
<b>Hastalık süresi</b>	<b>0.420</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.117 (1.031-1.210)</b>	<b>0.007</b>
<b>Eğitim süresi</b>	<b>-0.234</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.844 (0.757-0.941)</b>	<b>0.002</b>
Artrit varlığı	0.143	0.045	0.808 (0.321-2.082)	0.650
Sigara kullanımı	0.136	0.040	0.887 (0.309-2.547)	0.824
<b>Koksa femoral eklem tutulumu</b>	<b>0.310</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.58 (1.383-22.520)</b>	<b>0.016</b>

## 5- TARTIŞMA

Spondiloartritler, bir çok alt grubu olan, daha çok genç hastalarda görülen, fonksiyonel kapasite de kısıtlılık yaratmalarıyla sosyoekonomik sonuçları da gözlenen bir hastalık grubudur. Spondiloartritlerin ortaya çıkışı ve hastalık ilerleme mekanizmaları günümüzde kesin olarak bilinmemektedir. Bağırsak mikrobiyotası [68] veya immun mekanizmada bozukluklar olabileceğine dair görüşler vardır [69]. Literatür incelemesi esnasında, 1996'dan sonra sigara ve spondiloartritler (özellikle prototipi olan AS) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda hızla artış olmuştur. Görülmüştür ki sigara hem daha aktif, hem daha ciddi hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Bu sebeple bu çalışmada da sigara ile AS arasındaki ilişki



değerlendirilmiştir. Kliniğimizde takipli 279 hasta ilk değerlendirildiğinde, sigara içen, içmeyen ve eskiden sigara içicisi olarak 3 grup olarak değerlendirilmiştir. Sigara içen AS hastalarının yaş ortalamaları ve semptom süreleri daha uzun olsa da, 3 grup arasındaki sindesfomit gelişimi açısından fark istatistiki olarak sınırdan anlamlılık göstermiştir. İlginç olarak sigaranın enflamasyon üzerine olan etkisi bilinse de, CRP değerleri arasında istatistiki anlamlılık görülmemiştir.[70] DESIR [3] ve GESPIC [45] kohortlarında, sigara kullanımının erken dönemde bile radyolojik hasar bulgularının gelişmesinde etkili olduğu düşünüldüğünde bu sonuç ilk başta şaşırtıcı olmuştur. Fakat aktif içiciler ile eski sigara kullananlar arasında anlamlı paket/yıl farkı olmaması, sigaranın etkisinin total doza bağımlı olup olmadığını düşündürmüştür. Literatür incelendiğinde, bazı çalışmalarda aktif içici olmanın, bazı çalışmalarda ise total sigara yükünün etkili olduğuna dair görüşler vardır. AS hastaları sigara paket/yılına göre 3'lü gruba ayrıldığında, hem sindesfomit hem mSASSS skoru olarak, 10 yıl paket üstü sigara içenlerde değerler hem daha kötüdür, hem de istatistiki olarak gruplar arası ciddi bir anlam ortaya çıkmaktadır. Sigara içenlerde erkek grubunun ağırlığı da görülmektedir. Sigara içenlerde, özellikle 10 yıl paket içenlerde, radyografik progresyon göstergelerinin daha kötü olduğu, daha uzun semptom sürelerine sahip oldukları, yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. 3'lü grup incelemesinde, kalça tutulumu arasında da fark olduğu görülmektedir. Bu farklılığın sigaranın total tüketim miktarı nedeniyle ortaya çıkıp çıkmadığını görmek için, 10 yıl ve altı içenler ile hiç içmeyenler bir grupta toplanılmış, 10 yıl üstü paket sigara içenlerde bir grupta toplanılarak tekrar alt grup değerlendirilmesi yapılmıştır. Böylece, özellikle çalışmanın zayıf yönü olarak kabul ettiğimiz, pasif içiciliğin sorgulanmaması ve hastaların meslekleri sorgulansa bile

çevresel bir etkene maruz kalıp kalmadıkları sorgulanmaması nedeniyle, bu 3'lü gruplar arasında farkın gerçekten sigara tüketim miktarıyla ilgili olup olmadığı değerlendirilmek istenmiştir. Sonuçlardaki hem anlamlı farklılık hem de istatistiki farklılık devam etmiştir. Kalça tutulumu arasındaki fark da istatistiki anlamını kaybetmiştir.

Sigaranın, sindesfomit gelişimi ve mSASSS skoru üzerine olan etkisi, gruplar arası fark ile gösterildikten sonra, sigara dışı etkenlerin sindesfomit oluşumuna etkisi olup olmadığına bakmak amacıyla Spearman's rho katsayısı ile tekrar değerlendirme yapılmıştır. AS hastalarında yapılan, sindesfomit varlığı ile ilişkili tek değişkenli analizlerde sigara içimi yanında; yaş, cinsiyet, semptom süresi, eğitim düzeyi, artrit ve koksafemoral eklem tutulumu sindesfomit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Sigara ile ilişkili gruplar bu nedenle tekrar değerlendirilmiştir. Hem hiç içmemiş/aktif içici/eskiden içmiş hem de hiç içmemiş/10 yıl ve paket altı/10 yıl ve paket üstü gruplar incelendiğinde, sigara kullanımının veya tüketim miktarının artrit görülme sıklığı veya kalça tutulumu bakımından gruplar arasında bir fark yaratmadığı görülmüştür. Sigara kullananlarının veya kullanmayanların eğitim süreleri arasında da bir istatistiki fark görülmemiştir. Logistik regresyon analizinde; yaş, semptom süresi, eğitim düzeyi ile koksafemoral eklem tutulumunun sindesfomit gelişimini bağımsız şekilde tahmin ettirdiği de gösterilmiştir. Bizim modellememizde sigara içinin ayrıca semptom süresi ve eğitim düzeyi ile iyi derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan değerlendirmeler sonrası, sigara içiminin omurgada radyolojik progresyon etkisi olsa da, bağımsız değişken etkisinin olmadığı görülmüştür. Sigara içiminin bağımsız etkisi olmaması, literatürde yer alan tartışmayı tekrar değerlendirme ihtiyacı hissettirmiştir. AS hasta grubunda, daha fazla ağrısı olan ve

daha kötü fonksiyonel kapasiteye sahip olan grup, hastalık daha da ilerlediği için depresif duygu durum nedeniyle yoğun sigara kullanımına yöneliyor ve böylece sigaranın hastalık üzerine progresyon üzerindeki etkileri ortaya çıkıyor olabilir. Ayrıca sigara içmenin AS sıklığı ile de ilişkisi olabilir. Norveçte yapılan bir popülasyon çalışmasında aktif sigara içicisi olmanın AS insidansını arttırıcı etkisi gösterilmiştir [46]. Muhtemelen daha bilmediğimiz mekanizmalar veya sorgulamadığımız sebepler nedeniyle, sigara bağımsız bir etken olarak görülüyor olabilir.

Sigara kullanımının AS üzerine mekanizması tam olarak bilinmese de, hem insidans [46] hem de radyolojik progresyon üzerine [3] olan etkileri görülmüştür. Bizim çalışmamız da sigaranın radyolojik progresyona katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

## **6-SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sigara AS hastalarında, hem klinik, hem radyolojik prognozu kötü etkiliyor gibi görülmektedir. İnflamatuvar hastalıklar olan spondiloartritlerin, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu da göz önüne alınır ise, sigaranın sağlık üzerine etkinin çok daha fazla olduğu, sigara kullanımının azaltılmasının hastalık modifikasyonu ve tedavisine de olumlu bir etkisi olabilir. Bu nedenle spondiloartrit grubundaki, özellikle AS'li hastalara, sigara bırakılmasının önerilmesi ve bu konuda destek olmak kaydedeğer gözükmemektedir.

## KAYNAKÇA

- 1 - Classification of the spondyloarthropathies. Healy PJ, Helliwell PS *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):39
- 2- Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin. Immunol.* 23(2), 92–98 (2011).
- 3- Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:809–816.
- 4- Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis Jr JC, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;61:859–866.
- 5- The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Rudwaleit M, van der Heijde D, LandewéR, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25
- 6- The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Rudwaleit M, van der Heijde D, LandewéR, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777.
- 7- The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, LandewéR, Maksymowych W, van der Heijde D *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1.
- 8-Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361.
- 9-Brief report: erosions and sclerosis on radiographs precede the subsequent development of syndesmophytes at the same site: a twelve-year prospective followup of patients with ankylosing spondylitis. Ramiro S, van Tubergen A, van der Heijde D, Stolwijk C, Bookelman G, Dougados M, van den Bosch F, LandewéRB *Arthritis Rheumatol.* 2014 Oct;66(10):2773-9
- 10-Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, LandewéR *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):52-9. Epub 2013 Aug 16.
- 11 - The natural disease course of ankylosing spondylitis. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P *Arthritis Rheum.* 1983 Feb;26(2):186-90
- 12- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369:1379– 1390.

- 13- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60:717–727.
- 14 - Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:73–81.
- 15 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; 62:519–525
- 16- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 3):iii8–iii18
- 17- 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; 68:1520–1527.
- 18- Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1257–1263.
- 19- Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2215–2225.
- 20- MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2263–2270
- 21- Dawes PT. Stoke ankylosing spondylitis spine score. *J Rheumatol* 1999; 26:993–996
- 22- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:127–129
- 23-van der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:369–373
- 24- Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumornecrosisfactoralpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3789–3800
- 25- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R104
- 26- van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1324–1331.
- 27- van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:518–523.
- 28- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:910–915

- 29- Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol* 2009; 36:997–1002
- 30- 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; 56:1846–1853.
- 31- Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactants and cigarette smoking status predict radiographic progression in the spine in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2011. doi: 10.1002/art.33465. [Epub ahead of print]
- 32- Braun J, Sieper J, Zink A. The risks of smoking in patients with spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 71(6), 791–792 (2012).
- 33- Shoenfeld Y, Tincani A. Autoantibodies—the smoke and the fire. *Autoimmunity* 2005 Feb;38(1):1–2.
- 34- Colafrancesco S, Agmon-Levin N, Perricone C, Shoenfeld Y. Unraveling the soul of autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and treatment adding dowels to the puzzle. *Immunol Res* 2013 Jul;56(2–3):200–205.
- 35 Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 77(6), 537–541 (2010).
- 36 Scher JU, Ubeda C, Equinda M et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 64(10), 3083–3094 (2012).
- 37 Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420–1425.
- 38 Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:138–142.
- 39 Koko V, Ndrepepa A, Skënderaj S, Ploumis A, Backa T, Tafaj A. An epidemiological study on ankylosing spondylitis in southern Albania. *Mater Sociomed* 2014;26:26–29.
- 40 Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:2608–2615.
- 41 Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25:357–360.
- 42 Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316–320.
- 43 Ward MM, Weisman MH, Davis Jr JC, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53: 710–717.
- 44 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388–1398.
- 45 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the German SPondyloarthritis Inception cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis* 2013;72:1430–1432.
- 46 Videm V, Cortes A, Thomas R, Brown MA. Current smoking is associated with incident ankylosing spondylitis - the HUNT

- population-based Norwegian health study. *J Rheumatol* 2014;41:2041–2048.
- 47 Ciurea A, Finckh A. Smoking and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013;80: 234–235.
- 48- Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003;25:1106-18
- 49- Bodnár N, Szekanecz Z, Prohászka Z et al. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): new biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 79(1), 63–66 (2012).
- 50- Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthritis Rheum.* 65(4), 972–980 (2013).
- 51- Beltrami A, Rossmann M, Fiorillo MT et al. Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. *J. Biol. Chem.* 283(40), 27189–27199 (2008).
- 52- Kim JO, Lee JS, Choi JY et al. The relationship between peripheral arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* doi:10.1016/j.jbspin. 2012. 10.002 (2012) (Epub ahead of print).
- 53- Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNF $\alpha$  antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 75(5), 559–562 (2008).
- 54- Matthey DL, Nixon NB, Dawes PT. Association of circulating levels of MMP-8 with mortality from respiratory disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 14(5), R204 (2012).
- 55- Palozza P, Simone RE, Catalano A et al. Modulation of MMP-9 pathway by lycopene in macrophages and fibroblasts exposed to cigarette smoke. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 11(1), 36–47 (2012).
- 56- Roseman C, Truedsson L, Kapetanovic MC. The effect of smoking and alcohol consumption on markers of systemic inflammation, immunoglobulin levels and immune response following pneumococcal vaccination in patients with arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 14(4), R170 (2012).
- 57- Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respir. Physiol. Neurobiol.* doi:10.1016/j.resp.2013.01.013 (2013) (Epub ahead of print).
- 58- Kazantseva MG, Highton J, Stamp LK, Hessian PA. Dendritic cells provide a potential link between smoking and inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 14(5), R208 (2012).
- 59- Torii K, Saito C, Furuhashi T et al. Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. *Exp. Dermatol.* 20(4), 371–373 (2011).
- 60- Wendling D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 30(11), 1547 (2010).
- 61- Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J. Dent. Res.* 89(9), 943–947 (2010).
- 62- Marsit CJ, McClean MD, Furniss CS, Kelsey KT. Epigenetic inactivation of the SFRP genes is associated with drinking, smoking and HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer* 119(8), 1761–1766 (2006)
- 63-41 Heijink IH, de Bruin HG, van den Berge M et al. Role of aberrant WNT signalling in the airway epithelial response to cigarette smoke in chronic obstructive

pulmonary disease. *Thorax*  
doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201667 (2013)  
(Epub ahead of print).

64- Wang R, Ahmed J, Wang G et al. Down-regulation of the canonical Wnt  $\beta$ -catenin pathway in the airway epithelium of healthy smokers and smokers with COPD. *PLoS ONE* 6(4), e14793 (2011).

65-43 Chassanidis CG, Malizos KN, Varitimidis S et al. Smoking affects mRNA expression of bone morphogenetic proteins in human periosteum. *J. Bone Joint Surg. Br.* 94(10), 1427–1432 (2012).

66- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12

67- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013.

68- Wendling D, Vuitton L, Koch S, Prati C (2015) Spondyloarthritis and the gut: a new look. *Joint Bone Spine* 82:77–79

69- Wendling D, Guillot X, Prati C (2015) The IL-23/Th 17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine* 82:1–4

70- Wendling D, Prati C (2013) Spondyloarthritis and smoking: towards a new insight into the disease. *Expert Rev Clin Immunol* 9:511–516

71- Sakellariou GT, Anastasilakis AD, Kenanidis E, Potoupnis M, Tsiridis E, Savvidis M, Kartalis N, Sayegh FE (2015) The effect of smoking on clinical and radiographic variables, and acute phase reactants in patients with ankylosing spondylitis. *Rheuma- tol Int.*  
doi:10.1007/s00296-015-3381-3

72- Ciurea A, Schere A, Weber U et al. Tobacco smoking is associated with increased disease activity in HLA-B27 positive axial spondyloarthritis patients, but does not alter the course of disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 71(Suppl. 3), 85 (2012)