

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KLİNİK VE  
RADYOLOJİK AÇIDAN HASTALIK SONLANIMINI  
YANSITABİLECEK BELİRTEÇLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2010**

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KLİNİK VE  
RADYOLOJİK AÇIDAN HASTALIK SONLANIMINI  
YANSITABİLECEK BELİRTEÇLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı  
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ**

**ESKİŞEHİR  
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya ait "Ankilozan spondilitli hastalarda klinik ve radyolojik açıdan hastalık sonlanımını yansıtabilecek belirteçlerin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Tıpta Yandal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 06.01.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ Romatoloji Bilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Aysen AKALIN Endokrinoloji Bilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Funda TAŞÇIOĞLU Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....tarih ve ...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŐEKKÖR

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a, radyografileri sabırla değerlendiren Radyoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ÇALIŞIR'a, aynı çalışma ortamını paylaőtığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Cansu Üsküdar, D. Ankilozan spondilitli hastalarda klinik ve radyolojik açıdan hastalık sonlanımını yansıtabilecek belirteçlerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskeleti ve periferik eklemleri tutan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık aktivitesini, progresyonunu ve prognozunu tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. Bu çalışma ile Türk AS hastalarında klinik, radyolojik ve eklem dışı tutulumu yansıtabilecek hastalıkla ilişkili veya ilişkisiz belirteçleri belirlemeyi amaçladık. 1984 Modifiye Newyork sınıflandırma ölçütlerine uyan 102 AS hastası çalışmaya alındı. Klinik özellikler, sosyal statü ve tedavi rejimlerini içeren bilgiler kaydedildi. Veriler hastalar tarafından anket doldurularak toplandı. Temel fizik muayeneleri yapıldı ve metrolojik indeksler ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeylerine bakıldı. HLA-B27 pozitifliği değerlendirildi. Tüm radyolojik değişiklikler skorlandı. Radyolojik hasar (Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi, BASRI) ve fonksiyonel yetersizlik (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks, BASFI) AS için sonlanım ölçütü olarak alındı. Hastalık süresi, erkek cinsiyet, renal taş varlığı yüksek radyolojik skorla ilişkili bulundu. Yüksek ESH düzeyi ve yüksek hastalık aktivite indeksi yüksek BASFI skoru ile ilişkili bulundu. CRP düzeylerinin yüksekliği ve kalça tutulumu hem yüksek BASFI hem de yüksek BASRI skoru ile ilişkili idi. AS sonlanımı için en önemli bağımsız belirleyici kalça tutulumu olarak saptandı. Böylece bu risk faktörlerine sahip bireyler saptandığında erken ve agresif tedavi ile fonksiyonel durum iyileştirilebilir ve hastalığın yaratabileceği hasar durdurulabilir veya geciktirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, sonlanım noktası, BASRI, BASFI, kalça tutulumu.

## ABSTRACT

**Cansu Üsküdar, D. The predictors of clinical and radiological disease outcome in patients with ankylosing spondylitis. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Medical Speciality Thesis in Department of Rheumatology, Eskişehir, 2010.** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive inflammatory disorder affecting the axial skeleton and peripheral joints. It is difficult to define the disease activity, progression and prognosis of AS. Our aim in this study was to define the markers which can associated with the clinical, radiological and extraarticular manifestations of the disease. One hundred and two patients with AS who fulfilled the 1984 Modified Newyork Criteria for diagnosis of AS were included for this study. Information regarding predictor variables, including clinical features, social statu and treatment regimens were recorded. Data were corroborated using questionnaires completed by the study patients. Physical examination was done and metrological indexes were measured. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels were recorded. HLAB-27 positivity were evaluated. Full sets of radiographs were scored. Radiological damage (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index, BASRI) and functional disability (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) were used to outcome measure of AS. The results showed that disase duration, male sex, renal stone occurrence were associated with higher radiological score. Hihger ESR levels and higher disease activity score were associated with high BASFI scores. Hihger CRP levels and hip involvement were both associated with high BASRI and BASFI scores. Radiological hip involvement was the most important independently factor for outcome in AS. Thus, when individuals with these risk factors can be detected earlier and more aggressive therapies may improve functional outcome and the damage of the disease may be prevented or delayed.

Key Words: Ankylosing spondylitis, end point, BASRI, BASFI, hip involvement.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etyopatogenez	6
2.1.4. Patoloji	8
2.1.5. Klinik Bulgular	8
2.1.6. Fizik Muayene	14
2.1.7. Laboratuvar	18
2.1.8. Görüntüleme	18
2.1.9. Tanı	24
2.1.10. Prognoz	26
2.1.11. Değerlendirme ve İzlem	27
2.1.12. Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu	34
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	34
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	38
4.1. AS'li Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	38

4.2. Metrolojik İndeksler, Fonksiyonel İndeks ve Hastalık Aktivite İndeksi	42
4.3. AS'li Hastaların Cinsiyete Göre Değerlendirmeleri	44
4.4. BASFI Sonlanım Noktasına Göre Korelasyonlar	46
4.5. BASRI-T Sonlanım Noktasına Göre Korelasyonlar	47
4.6. Böbrek Taşı Varlığına Göre Değerlendirme	51
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	63



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AS	Ankilozan spondilit
ASAS	Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu
AP	Anterior- posterior
BASDA-I	Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFI	Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BAS-G	Bath ankilozan spondilit hasta global skoru
BASMI	Bath ankilozan spondilit metrolojik indeks
BASRI	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks
BASRI-k	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks kalça
BASRI-S	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks spine (vertebra+sakroiliak)
BASRI-Sİ	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks sakroiliak
BASRI-v	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks vertebra (lomber+servikal)
BASRI-t	Bath ankilozan spondilit radyolojik indeks total (kalça+spine)
BT	Bilgisayarlı tomografi
C	Servikal vertebra
CD	cluster of differentiation
Cm	Santimetre
CRP	C-reaktif protein
DFI	Dougados spondilit fonksiyonel indeksi
DISH	Diffüz idyopatik skeletal hiperostozis
DMARD	Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
E	Erkek
EDASMI	Edmonton ankilozan spondilit metroloji indeksi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
FABERE	Fleksiyon-abduksiyon-eksternal dış rotasyon
HAQ-S	Sağlık değerlendirme anketi-spondiloartropati
HLA-B27	İnsan lökosit antijeni-B27
Ig	Immunoglobulin
IL	İnterlökin

İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
K	Kadın
KS	Kortikosteroid
LEF	Leflunomid
LR	Likelihood ratio
MHC	Major histokompatibiliti kompleks
MR	Magnetik rezonans görüntüleme
mSASSS	Modifiye stokes ankilozan spondilit skor sistemi
MTX	Metotreksat
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
RA	Romatoid artrit
S	Sakrum
SASSS	Stokes ankilozan spondilit skor sistemi
SD	Standart sapma
SFI	Dougados spondilit fonksiyonel indeksi
SF-36	Short form-kısa form 36
SİE	Sakroiliak eklem
SMARD	Semptom değiştiren antiromatizmal ilaçlar
SpA	Spondiloartropatiler
SSZ	Sülfasalazin
STIR	Short-tau-inversion-recovery sekansı
T	Torakal vertebra
TSE	Turbo-spi-echo
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
US	Ultrasonografi
VAS	Görsel analog skalası
$\alpha$ 1	Alfa 1

## ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Alt ekstremitede asimetrik diz eklem tutulumu	11
Şekil 2.2. Anterior üveite bağlı kırmızı göz	12
Şekil 2.3. AS’de direkt radyografide evre 4 sakroiliit	20
Şekil 2.4. Konvansiyonel radyografide görülen AS’deki yapısal spinal değişiklikler (Sindesmofit ve bambu kamışı görünümü)	21
Şekil 2.5. AS’nin klinik uzmanlık ve araştırmalardan elde edilen kanıtlara dayanan tavsiye edilen tedavisinin özet akım şeması	32
Şekil 4.1. AS’li hastaların cinsiyete göre dağılımı	38
Şekil 4.2. Hastaların hastalık süresi ve tanıda gecikme süreleri	39
Şekil 4.3. Hastaların yaş, gecikme süre ve hastalık süreleri	39
Şekil 4.4. HLA B27 pozitif ve negatif hastalar	40
Şekil 4.5. BASRI-T, BASFI ve BASDAI ortalamaları	44
Şekil 4.6. BASFI ve BASRI-T ile ilişkili pozitif ve negatif korelasyonlar	51

## TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Bazı Avrupa ülkelerinde yapılmış AS prevalansını saptamaya yönelik populasyon taramaları	5
Tablo 2.2. AS'nin klinik belirtileri	9
Tablo 2.3. Spinal mobilite ölçümlerinin klinik uygulaması ve anlamları	17
Tablo 2.4. AS'de SİE değişikliklerinin derecelendirilmesi	20
Tablo 2.5. BASRI skorlaması	23
Tablo 2.6. Ankilozan Spondilit için modifiye New York ölçütleri, 1984	25
Tablo 2.7. Klinik bulguların spondilite bağlı olma olasılık oranları	26
Tablo 2.8. Ankilozan spondilitte klinik partikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler	29
Tablo 2.9. ASAS düzelme ölçütleri (ASAS 20) ve ASAS kısmi remisyon ölçütleri	29
Tablo 3.1. AS'li hastalara sorulan ve değerlendirilen parametreler	35
Tablo 4.1. Hastaların yaş, tanı yaşı ve hastalık başlama zamanı	38
Tablo 4.2. Hastaların demografik özellikleri	40
Tablo 4.3. Hastaların sosyal statü, medeni durum, eğitim düzeyleri ve mesleki aktiviteleri	41
Tablo 4.4. AS'li hastaların egzersiz sıklığı	42
Tablo 4.5. Metrolojik indeksler	43
Tablo 4.6. Fonksiyonel, hastalık aktivitesi indeksi ve radyolojik indeksler	43
Tablo 4.7. Cinsiyete göre klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin karşılaştırılması	45
Tablo 4.8. BASFI ve bazı verilerle arasındaki korelasyonlar	47
Tablo 4.9. BASRI-T ve bazı verilerle arasındaki korelasyonlar	49
Tablo 4.10. Hastalık sonlanımı ile ilgili Spearman korelasyonlar	50
Tablo 4.11. Böbrek taşı olan ve olmayan gruplar arası değerlendirme	52
Tablo 4.12. Stepwise yöntemine göre multiple lineer regresyon analizi ile AS prognozu için bağımsız belirleyici faktörler	53

## 1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) güçlü genetik yatkınlığı gösterilmiş olmasına rağmen etyolojisi halen bilinmeyen, karakteristik olarak sakroiliak eklemlerde inflamasyona neden olan kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Spondiloartropatilerin prototipidir. Periferik eklemlerin artritiyle birlikte olan veya olmayan inflamatuvar bel ağrısı ile beraber akut anterior üveit, aort yetersizliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya renal amiloidozis gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir (1).

AS omurga eklemlerinde ve çevre eklemlerde kalıcı hasarlanmalara, işlev bozukluklarına ve sakatlıklara yol açabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar AS'nin en az romatoid artrit (RA) kadar sakatlığa ve iş gücü kaybına neden olabileceğini göstermektedir. AS'de işlev bozukluğunda belirleyici etkenin genetik faktörler olduğu bilirse de düzeltilebilen risk etkenlerinin düzeltilmesi hastalık işlevinde bozulmaları ve sakatlıkları önleyebilir ya da durdurabilir. Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması, çevre artritleri ve kalça eklem tutulumu hastalık sonlanımını olumsuz yönde etkilemektedir. Çevresel faktörlerin de hastalığın sonlanımı üzerinde etkisi vardır. Sigara içimi, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey de kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Tedavide ağrıyı azaltmak yanında fonksiyonel yapının korunması esas olduğundan yüksek risk taşıdığı bilinen bireylerin erken dönemde agresif tedavi stratejileri ile uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirilebilir (2,3).

AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu, prognozunu ve tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. Klinik takipte kullanılan Schober testi, göğüs ekspansiyonu, el yer mesafesi gibi testler ölçümden ölçüme ve uygulayan kişiye bağlı değişir. AS'nin klinik aktivitesini belirlemede, hastalık izlenmesinde (düzelmek/kötüye gidiş) eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri de her zaman yeterli değildir. Bu nedenle klinik aktivite dışında hastaların fonksiyonel durumlarını yansıtacak, tedaviye yanıtı gösterecek çeşitli indeksler geliştirilmiştir. AS'nin klinik aktivitesini belirlemede BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ve fonksiyonel durumu ortaya koymak için BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) kullanılır (4).

AS'nin uzun süreli destrüksiyon sürecini yansıtan objektif belirteç de kalça ve omurgadaki radyolojik değişikliklerin skorunu belirleyen BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) indeksidir

Türkiye'de BASRI, BASDAI ve BASFI değerlendirmeleri ile ölçülebilir diğer değişkenlerin değerlendirildiği çalışmalar olsa da aşağıdaki amacı hedefleyen bir çalışma yoktur (5-7).

Amacımız AS hastalarında klinik, radyolojik ve eklem dışı tutulum durumunu yansıtabilecek, hastalıkla ilişkili veya ilişkisiz belirteçleri değerlendirmek ve bu risk faktörlerini belirleyip erken tedavi ile hastalıkta ilerlemeyi geciktirmektir. Bu açıdan, bu çalışma ile, eklediğimiz yeni ve daha geniş değerlendirme belirteçleri ile Türk AS hastalarının hastalık sonlanım belirteçlerini (BASRI, BASFI) literatür bilgileri ile kıyaslama olanağı bulacağımıza inanıyoruz.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ankilozan Spondilit

AS seronegatif spondiloartropatiler grubunda yer alan , sakroiliak eklem ve omurgayı tutan ve ankiloza yola açan kronik, sistemik yangısal bir hastalıktır. “Ankylosing spondylitis” terimi bugün genellikle füzyon ve yapışıklılar anlamına Yunanca anklyos “eğilmiş” ve spondylos “vertebral disk” sözcüklerinden türemiştir. Omurga ankilozu hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkma eğiliminde olduğundan ve hafif hastalığı olan çoğu hastada oluşmadığı için, hastalığın spondilit veya spondilitik hastalık olarak yeniden isimlendirilmesinin daha iyi olacağı ileri sürülmüştür (8).

Spondiloartropatiler (SpA) kendine has fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri olan bir grup kronik yangısal romatizmal hastalıklardır. Periferik eklem artrit ile birlikte sistemik tutulum da olabilir. Spondiloartropatilerin prototipi olan AS ile birlikte reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları artropatileri, psöriatik artrit ve ayrımı yapılamayan spondiloartropatiler bu grubu oluştururlar (9). Her ne kadar bu hastalıkları tetikleyen bazı faktörler olsa da henüz bu hastalıkların kesin nedenleri tam olarak açıklanamamıştır.

#### 2.1.1. Tarihçe

AS'nin prehistorik dönemden beri hayvan ve insanlarda görülen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. AS'nin ilk klinik tanımlaması İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Conner (1666-1698) tarafından yapılmıştır. 1850'de Brodie 31 yaşında omurga ankilozu gelişmiş ve arasıra şiddetli göz inflamasyonu geçiren bir erkek hastanın klinik özelliklerini tanımlamıştır. 19.yüzyıl ikinci yarısında AS'nin klinik tanımı nörolog olan Leipzig'den Strumpell, St.Petersburg'dan Vladimir Bechterew ve Paris'den Pierre Marie tarafından yapılmıştır (10). 1930'da sakroiliak radyografinin tanınmasıyla beraber Forestier, Drebs, Scott sakroiliiti; Forestier ve Robert ise sindesmofitleri tanımlamıştır (11). 19. yüzyıl sonlarında hastalığın klinik belirtileri açıkça ortaya konduğu halde hastalığın kesin nedenleri tam olarak açığa çıkarılamamıştır. 1970-1980 yılları arasında HLAB27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiş ve hastalığın ailesel karakterli olduğuna dair düşünce güçlenmiştir (12). 1961'de Roma AS kriterleri, 1966'da New York kriterleri ve 1984'de modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır (13).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

AS ve ilişkili spondiloartropatilerin tanısı klinik özelliklere dayanır. Belirlenmiş bir popülasyonda hastalığın oluşumunu tanımlayan 2 yaklaşım vardır. İnsidans ve prevalans. İnsidans belli bir periyot zarfında oluşan yeni vakaların sayısı iken prevalans ise hastalıklı bireylerin oranıdır.

#### **İnsidans**

AS insidansı, belli bir nüfusta ve belli bir zaman diliminde görülen yeni AS'li hasta sayısıdır. İnsidans çalışmaları prevalans çalışmalarına göre daha azdır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Minnesota, Olmstead County'de 50 yıllık (1935-1989) hastane kayıtlarına dayanılarak yapılan bir çalışmada AS yıllık insidansının erkeklerde 1/10.000 ve kadınlarda ise üçte biri kadar olduğu gösterilmiştir (14). Finlandiya'da kayıtlara dayalı yapılan bir diğer çalışmada ise AS insidansı 1980-1990 yılları arasında ABD verilerine yakın (7/100.000) gösterilmiştir (15,16). Yine Finlandiya'da hastane kökenli yapılan diğer bir insidans çalışmasında ise SpA insidansı 52/100.000 olarak saptanmıştır (17). AS'nin Yunanistandaki yıllık insidansı 100.000'de 1.5 olarak daha düşüktür (18). Japonyadaki AS insidansı farklı dönemlerde yapılan 5 ve 7 yıllık iki araştırmada çok düşük bulunmuştur. SpA yıllık insidansının 0,48/100.000'i geçmeyeceği tahmin edilmiş ve AS, SpA olgularının %68.3'ünü oluşturmuştur (19).

Bu veriler AS ve ilişkili SpA'ların insidansının farklı coğrafi bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.

#### **Prevalans**

AS ile ilgili prevalans çalışması daha fazladır. AS'nin prevalansı konusunda analizler yapılırken akılda tutulması gereken önemli bir faktör HLA-B27 dağılımı ve hastalığın prevalansını etkileyen subtiplerdir. HLA-B27 sıklığı değişik etnik gruplarda farklılık göstermektedir. AS sıklığı genellikle toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile koreledir. En yüksek sıklık (%53) Papua Yeni Gine'de Pawai kabilesindedir (20). Buna karşın batı Avrupa kökenli beyazlarda HLA-B27 sıklığı %8 olmasına karşın İskandinav toplumlarda ve bazı doğu Avrupa ülkelerinde biraz daha yüksek sıklıklar (%10-16) görülmektedir (21-22).

Prevalans çalışmaları hastane kökenli, hasta yakını veya kan bağışçılarında



yapılan çalışmalar ve populasyon taramaları şeklinde olabilir. AS sıklığı HLA-B27 pozitif donörlerde %0-25 negatif bireylerde %0-5.6 arasında değişmektedir. Sonuç olarak kan bağışçılarında yapılan çalışmalarda genel populasyondaki AS prevalansının %0.1-2.0 olduğu görülmüştür (23). Avrupa'daki populasyon çalışma sonuçları tablo 2.1'de verilmiştir (24).

**Tablo 2.1.** Bazı Avrupa ülkelerinde yapılmış AS prevalansını saptamaya yönelik populasyon taramaları.

Populasyon	Yaş	Örnek Büyüklüğü	Prevalans %		
			Erkekler	Kadınlar	Toplam
Norveç	20-62	836	2.7	1	1.8
Finlandiya	≥30	7217	0.23	0.08	0.15
Macaristan	≥15	6469	0.4	0.08	0.23
Yunanistan	≥19	8740	0.4	0.04	0.24
Türkiye	18-40 (erkek)	1436	0.14	-	-
İtalya	≥18	2155	-	-	0.37

Türkiye'deki AS sıklığı ile ilgili ilk araştırma, 20-22 yaşlarındaki 1436 askerde yapılmış ve prevalans %0.14 olarak saptanmıştır (25). Seçilmiş özel bir grup olduğundan prevalans gerçek değer altındadır. İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada SpA prevalansı %1.09 ve AS prevalansı ise %0.49 olarak bulunmuştur (26).

### **İrk dağılımı**

AS dünyanın tüm bölgelerinde görülür. Ancak prevalansında ırk ile ilişkili değişiklikler vardır. AS olan beyaz hastaların yaklaşık %90'ında HLA-B27 pozitifdir, ancak AS ve HLA-B27, siyah Afrikalılar'da neredeyse yoktur (24).

### **Cinsiyet**

Hastane kayıtlarıyla yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda çok belirgin erkek üstünlüğü gözlenmektedir. Yeni çalışmalarda bu oran E/K=2-3/1 olarak saptanmıştır (27). Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken İzmir'de yapılan çalışmada oran E/K=1.2 bulunmuştur (28,26).

AS iki cinsiyette farklı seyredebilir ve bu durum hastalığın kadınlarda daha zor tanınmasına yol açabilir. Çeşitli çalışmalarda kadınlarda hastalığın daha geç başladığı, daha hafif seyrettiği bildirilmiştir. Bir olgu kontrol çalışmasında 35 kadın ve 70 erkek hasta karşılaştırılmış, spinal belirtiler, göğüs ekspansiyonu, periferik artrit, iskelet dışı bulgular veya fonksiyonel sonuçlar açısından fark bulunmazken erkeklerde kalça tutulumu ve radyolojik spinal değişiklikler daha sık bulunmuştur. Hastalık erkeklerde kadınlardan daha şiddetli seyreder (29,30). Yapılan bir diğer çalışmada AS'li kadın hastanın kardeş veya çocuklarında hastalığa duyarlılık açısından cinsiyet farkı bulunmazken AS'li erkek hastanın oğlu veya erkek kardeşlerinde hastalık oranı kızkardeş ve kız çocuklarına göre daha fazla saptanmıştır (31).

### **Hastalık Başlama Yaşı ve Tanıda Gecikme**

AS genellikle 2. ve 3. dekatlarda başlar. Almanlarda yapılan bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı 28,3 olarak saptanmıştır (31). Hastaların %80'inde ilk semptom ortalama 30 yaşından önce başlamaktadır ve hastaların sadece %5'den azında ilk semptom 45 yaşından sonra ortaya çıkar (32). Tanı yaşı ile hastalık başlangıç yaşı birbirinden genellikle farklıdır, yani tanıda gecikmeler olmaktadır. Literatürde hastalık başlama yaşının ne olacağı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak; inflamatuvar bel ağrısının başlangıç süresi, spondilartirit bulguları, periferik veya ekstraaksiyal semptomlar başlama zamanı olarak alınabilir (33).

Hill ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanıda gecikme kadınlarda 10 yıl erkeklerde 3 yıl olarak tahmin edilmiştir (34). Diğer bir çalışmada ise bu gecikme erkekler için 5-7 yıl ve kadınlar için 9-14 yıl olarak saptanmıştır (35).

### **2.1.3. Etyopatogenez**

AS'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. HLA-B27 başta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkan inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.

**Genetik:** HLA-B27 bir klas I antijenidir. Yapısında 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan major histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından kodlanan bir alfa zinciri ile nonkovalan bağ ile bağlanmış beta 2 mikroglobulin vardır. Tüm çekirdekli hücrelerin membranlarında bulunan klas I moleküllerinin işlevi

sitoplazmik proteinlerden proteolizle oluşmuş peptidleri bağlamak ve bu peptidleri CD8+ T hücrelere sunmaktır. Genetik bir belirteç olan HLA-B27 genel populasyonun sadece %8'inde bulunurken beyaz hastaların %80-95'inde bulunur. HLA-B27 hastalık için toplam genetik riskin sadece %16'sından sorumlu iken koromozom 6'da bulunan MHC'in tamamı AS için genetik değişkenliğin yarısı kadarını açıklar (36). HLA-B27'nin 20 alt grubu vardır. En sık bulunan alt tip HLA-B2705'tir.

HLA-B27 doku grubu taşıyan sağlıklı bireylerde AS gelişme riski %1.3 olarak bildirilmiştir. AS hastalarının akrabalarında AS görülme sıklığı artmıştır. HLA-B27 pozitif sağlıklı bireylerde birinci derece akrabalarda AS varsa AS görülme sıklığı %1.3'den %15-21'lere yükselmektedir (37). İkizlerde yapılan çalışmalarda konkordans oranı monozigotik ikizlerde %50-75, dizigotik ikizlerde %12.5-15, HLA-B27 pozitif dizigotik ikizlerde %20-27 olarak bulunmuştur. İkiz ve aile verilerine dayanarak oluşturulan modeller oligogenik bir katkıyı ve genler arasında multiplikatif etkileşimi düşündürmektedir (38).

Transgenik hayvan modelleri HLA-B27 molekülünün AS patogenezindeki doğrudan rolünü kanıtlamıştır. HLA-B27 ve insan beta2-mikroglobulin geni birlikte transgenik yapılan sıçanlarda spontan olarak spondilit benzeri multisistemik inflamatuvar bir hastalık geliştiği görülmüştür. AS hastaları, hayvan modelleri ve hücre kültürlerinde gözlemlere dayanarak HLA-B27 molekülü ile AS arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler geliştirilmiştir (39).

AS patogenezinde HLA-B27'nin varsayılan rolü

- a) Artritojenik peptid hipotezi: Bu hipotez AS'nin bakteri aracılığıyla veya kendine tek veya bir grup antijenik peptide bağlanma yeteneği temeline dayanmaktadır. Hastalık bir HLA-B27-sınırlı sitotoksik T hücrelerinin sadece eklemlerde ve diğer etkilenmiş dokularda bulunan peptid veya peptidlere yanıtından kaynaklanmaktadır.
- b) HLA-B27 homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri in vitro olarak ekstrasellüler  $\alpha$ 1-domainlerinde sistein-67 rezidülerinden bağlanan disülfid bağımlı homodimerler oluşturabilirler. Bu homodimerler peptid bağlayabilir (40).

## **Çevresel Faktörler ve İmmun Yanıt**

AS patogenezinde çok sayıda gastrointestinal ya da genitoüriner infeksiyon nedeni olan mikroorganizma inflamatuvar yanıtı tetikleyici etken olarak suçlanmışsa da kesin bir ilişki kurulamamıştır. Klinik araştırmalar *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarının reaktif artriti tetikleyici rol oynadığını göstermiştir. AS patogenezinde *Klebsiella pneumoniae*'nin rolü halen tartışmalıdır (41).

İmmunolojik araştırmalar serum ya da sinoviyal sıvıda interferon gamma, TNF- $\alpha$ , IL-1 beta, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ya da Th1 sitokinlerin arttığını gösterse de bu sitokinlerin salgılandığı hücre kaynakları belirli değildir (39). Son yıllarda AS'nin patogenezinde yer alan faktörlerin açıklanmasında büyük gelişme olmuştur. HLA-B27'nin AS patogenezinde tanımlanmış primer genetik faktör olduğu ve klasik antijen sunumunu içeren çeşitli rollerde fonksiyon gördüğü netlik kazanmıştır. MHC klas I bağlantılı zincir genleri, TNF- $\alpha$ , HSP70 geni, HLADRB1, TAP genleri ve LMP2 genleri ile ilgili çalışmalar da vardır ancak güçlü ikinci bir MHC geni henüz bulunamamıştır (40).

### **2.1.4. Patoloji**

AS'de önemli bir patolojik bölge entezis veya tendonların veya bağ kapsüllerinin kemiğe yapıştığı yerdir. Entezise bağlı değişiklikler AS'deki tipik bulguları açıklar: sindezmozit oluşumu, vertebra cisimlerinde kareleşme, vertebra son plak yıkımı ve aşıl tendiniti. AS'de T hücreleri için kesinlikle bir rol vardır. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanan sakroiliak biyopsilerden elde edilen örnekler ile yapılan immunohistolojik bir çalışmada CD4+, CD8+ T hücreleri ve makrofajların varlığı gösterilmiştir (42).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

AS göz, akciğer, kalp gibi çoklu organ tutulumları yanı sıra aksiyal iskelet ve buna komşu yapıların inflamasyonu ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık genellikle sinsi başlar ve hastalar yakınmalarının başladığı yeri ve zamanı tam olarak belirleyemezler. Hastalığın seyri, sınırlı bir sakroiliak eklem tutulumu gösteren hafif formundan omuganın ankilozuna varacak kadar geniş bir aralıkta değişebilir.

AS'nin klinik belirtilerini iskelete ait ve iskelet dışı sistemlere ait olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz (tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** AS'nin klinik belirtileri.

<b>İskelete ait belirtiler</b>	<b>İskelet dışı sistemlere ait belirtiler</b>
Sakroiliit ve spondilit Entezit Kök eklemlerin artrit Periferik eklem artrit Osteoporoz , vertebral kırık Spondilodiskit	Akut anterior üveit Kardiovasküler tutuluş Akciğer tutuluşu Cauda equina sendromu Barsak mukoza lezyonları Amiloidoz ve diğerleri

### **İskelete Ait Klinik Belirtiler**

#### **Bel Ağrısı ve Tutukluğu**

AS'nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75'inde ilk belirti bel ağrısıdır (43). Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. AS'de inflamatuvar bel ağrısı olur. Bel ağrısı ile ilgili çeşitli tanımlamalar vardır. Buna göre inflamatuvar bel ağrısının özellikleri; 40 yaşından önce başlayan, sinsi başlangıç gösteren, en az 3 aydır var olan, sabahları ve uzun süre istirahatten sonra bel ağrısının ve tutukluğunun arttığı, egzersiz ile düzelen, sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla sürdüğü, sabaha karşı bel ağrısı ile uyanma, yer değiştiren gluteal bölge ağrısıdır (44,45).

#### **Entezit**

Entezis AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların insersiyon bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu ile karakterizedir. Hem entezis hem de sinovit AS'de gözlenen aksiyal ve periferik artrit büyük oranda katkıda bulunur. Entezis, omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral eklemler yanı sıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de

tutulmuş olabilir. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezis sorumludur. Entezis ayrıca birçok omurga dışı bölgeyi de etkiler. En çok etkilenen bölgeler, kalkaneusta plantar fasiinin ve aşıll tendonunun bağlantı yerleri olup kendini topuk ağrısı ile gösterir. Diğer omurga dışı yerleşim yerleri ise; tibiyaal tüberküller, iskiyaal tuberositler, pelvik addüktor kasların femura yapışma yerleri ve kostokondral bağlantı yerlerinden oluşur (46).

### **Sakroiliit**

Sakroiliitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekatına kadar gelişme gösterir. Hastalarda genellikle unilateral veya bilateral gluteal bölge ağrısı vardır. Zamanla, ağrı inatçı ve iki taraflı olarak özellikle geceleri şiddetlenir. Başlangıçta sakroiliak eklemın alt ön sinoviyal bölümü etkilenir. Radyografik olarak sakroiliak eklem erken dönemde erozyona bağılı olarak genişlemiş şekilde görünür. Zamanla enkondral ossifikasyon oluşur. Bu durumun belirgin hale gelmesi için birkaç yıl geçer. Hastalığın daha da ilerlemesiyle eklemın hem ön hem arka yüzünde kapsüller entezise bağılı olarak radyografik eklem belirginsizleşir. Yıllarla birlikte kronik inflamasyonla sakroiliak eklemde ankiloz gelişir. Sakroiliitin ortaya çıkması için 7-10 yıl geçmesi gerekebilir (47).

### **Kök Eklem ve Periferik Eklem Tutulumu**

AS'de en sık tutulan omurga dışı eklemler kuşak veya kök eklemlerdir (kalça ve omuz). Tutulum yaklaşık %20 oranındadır. Omuz ve kalça tutulumu özürülülüğe yol açabilir. Kalça tutulumu prognoz açısından da önemlidir (32).

Periferik eklem tutulumu hastaların yaklaşık yarısında oluşabilir ve %25'inde kronikleşebilir. Hastalığın herhangi bir evresinde oluşabilir. Tipik olarak kalça, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremite eklemleri tutulur (şekil 2.1). Üst ekstremite tutulumu nadirdir. Sinovit karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcıdır. Temporomandibuler eklemler de tutulabilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğnemede zorluk gibi semptomlara neden olur (48).



**Şekil 2.1.** Alt ekstremitelerde asimetrik diz eklem tutulumu.

### **Osteoporoz**

Osteoporoz AS'nin önemli bir bulgusudur. Hastaların 1/3'ünde görülür. AS'li hastalarda ossifikasyonlar nedeniyle osteoporozu tanımlamak zordur. Kemik mineral kaybı AS'in iyi bilinen bir komplikasyonu olmasına rağmen, patolojisi ve başlangıç zamanı hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır. AS'de osteoporozun nedeni olarak hastalığın ileri dönemlerinde lomber vertebra tutulumuna bağlı immobilizasyon sorumlu tutulmuş olsa da, çalışmalarda erken evre ve mobil olan hastalarda dahi lomber vertebra ve femurda osteopeni-osteoporoz geliştiği gösterilmiştir. AS'te kemik mineral kaybının, immobilizasyon, inflamatuvar sitokinler, genetik faktörler ve kullanılan ilaçlar gibi multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu kabul edilmektedir (49).

### **İskelet Dışı Bulgular**

**Genel Semptomlar:** Yorgunluk, kilo kaybı, düşük dereceli ateş gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir.

**Göz Bulguları:** Akut anterior üveit AS'nin en yaygın ekstraartiküler tutulumu olup hastaların %15-33'ünde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir (50,51). Göz inflamasyonu başlangıcı tipik olarak tek taraflı, ani başlangıçlı, belirgin kızarıklık, fotofobi ve ağrının eşlik ettiği, non granülatöz, ön kamarada yoğun hücre, protein ve fibrinin olduğu, bazen hipopiyonun da eşlik ettiği bir üveit tipidir

(şekil 2.2). Tekrarlayıcı özelliğe sahiptir ve her yeni atak farklı bir gözde gelişebilir. Ataklar 4-6 hafta sürer, atak araları ise değişkendir (52). Üveit gelişmesi hastalık süresi ile ilişkili olabileceği gibi çelişkili yayınlar da vardır (50,51). AS olan HLA-B27 pozitif bireylerde akut anterior üveit HLA-B27 negatif olanlara göre daha sıktır. (51). Bazı hastalarda üveit hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Tedavide ilk seçenek topikal steroidler ve sikloplejik/midriyatiklerdir. Şiddetli olgularda perioküler ve sistemik steroidler kullanılabilir. HLAB-27 pozitif olan bireylerde sülfasalazin etkinliği gösterilmiştir. Eğer HLA-B27 pozitif üveite erken tanı konulup tedavi edilirse prognoz iyidir. Nadiren arka üveit de görülebilir. Erken evrede tedavi edilirse çoğu üveit 4-8 haftada sekelsiz iyileşir. Ancak geciken durumda arka sineşiler ve glokom gelişebilir (52).



**Şekil 2.2.** Anterior üveite bağlı kırmızı göz.

**Kardiovasküler Bulgular:** Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir. AS'ye bağlı kardiyak komplikasyonlar genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Kardiyak tutulumun en sık bulguları; kapak disfonksiyonları (aort ve mitral kapak regürjitasyonu), asendan aortit, ileti defektleri, kardiyomegali ve perikardittir. Nadiren AS'nin diğer bulgularından önce gelişir. Kapak disfonksiyon sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile ilişkili olarak artar. Sıklığı 10 yıllık hastalık süresinden sonra %2 ve 30 yıllık süreden sonra %12 olarak bildirilmiştir. Kardiyak komplikasyonlar için genel prevalans postmortem serilerde %24 ile %100 aralığında tespit edilirken bu oran transtorasik ekokardiografi ile %8-31 aralığında bulunmuştur. Aortik regürjitasyonuna aortkoku kalınlaşması ve dilatasyonu, aort kapakçıklarının kalınlaşması ve retraksiyonu, kapakçıkların kenarlarının içe doğru bükülmesi neden olur. Aortik regürjitasyon AS hastalarının %2 ile 10'unda vardır. Mitral regürjitasyon



daha az görülür. AS'li hastalarda ileti defektleri olarak atrioventriküler bloklar rapor edilmiştir. Ani kalp durmalarını içeren ve bradikardi veya sinus nodu disfonksiyonuna bağlı geliştiği ileri sürülen aritmiler de rapor edilmiştir. Daha nadir olarak assendan aort anevrizamsı, amiloidoz, perikardit ve perikardiyal effüzyon görülebilir. Kardiyak tutulumu olan hastaların çoğunda HLA-B27 pozitifdir (53).

**Akciğer Bulguları:** Akciğer hastalığının tam olarak prevalansı bilinmemekle beraber nadirdir. Pulmoner tutulum tipik olarak asemptomatiktir. Göğüs duvarı ve akciğer parankiminin sorunlarını içerir. Nadir olarak krikoaritenoid eklem etkilenmiştir. Göğüs genişlemesindeki kısıtlılık torasik omurganın ankilozu ve kostovertebral, kostosternal eklemlerin inflamasyonunun bir sonucu olarak meydana gelir. Göğüs genişliğinin azalması restriktif tipte havalanma bozukluğuna ve solunum fonksiyon kaybına yola açmakla birlikte genelde solunum fonksiyon testine yansımazlar. AS'nin en yaygın plevropulmoner bulgusu bilateral üst lob fibrozisidir. Çalışmalarda üst lob fibrozisi %1.3 ile %30 arasında değişmektedir. Bu durum hastalıktan yaklaşık 15 yıl sonra ortaya çıkar. Apikal fibrozise erkeklerde daha sık rastlanır. Fibrozis tipik olarak asemptomatiktir. Hastalar bu alanların bakteri veya mantarlar tarafından sekonder süper enfeksiyon sonrası semptomatik hale gelirler. Solunum belirtileri bulunan ancak düz göğüs radyografileri normal olan hastalarda interstiyel akciğer hastalığını saptamak için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) yardımcı olabilir. BT görüntüleme ile trakeobronkomegali, mediastinal lenfadenopati, bronşial duvar kalınlaşması ve bronşiolitis obliterans ortaya konabilir (54).

**Gastrointestinal Bulgular:** AS'li hastaların %5-10'unda inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) görülebilirken %50-60'ında subklinik intestinal inflamasyon vardır. İntestinal inflamasyon genellikle ileumu etkilemekle birlikte mikroskopik kolit de aynı şekilde rapor edilmiştir. AS'li bu hastaların büyük bir çoğunluğunda subklinik mukozal ülserasyonlar semptomatik hale gelmezler. Bununla birlikte bu hastalar genellikle IBH özellikle de Crohn Hastalığı geliştirirler (55).

### **Böbrek Bulguları**

**Amiloidoz:** AS'deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur. Sekonder amiloidoz nadir olup uzun süre devam eden aktif hastalığı olan hastaların %1 ile

%3'ünde rapor edilmiştir. Hastalarda nefrotik sınırdaki proteinüri vardır ve renal yetmezliğe ilerleyebilir. Amiloidoz AS'li hastalarda mortalitenin yaklaşık %12'sinden sorumlu olarak bulunmuştur. Asemptomatik hastalık süresi 5 yıldan daha fazla olan bir hasta grubunda yapılan cilt altı yağ aspirasyonu ile subklinik amiloidoz %7 olarak bulunmuştur (56).

**İmmünglobulin A Nefropatisi:** AS'de en sık görülen glomerulonefrit formudur. AS'de mikroskopik hematüri sıklığı %35'e yakındır. Bunların sadece %0.25-5'inde biyopsi ile IgA nefropatisi bildirilmiştir (57).

**Analjezik Nefropatisi:** Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar prostoglandin sentezini inhibe ederek renal arterlerde vazokonstriksiyona yola açarak akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit ve renal papiller nekroza neden olabilirler. Analjezik nefropatisi genellikle yaşlı hastalarda görülür (58).

**Böbrek Taşı:** AS'li hastalarda böbrek taşı sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Buna göre taş oluşumu hastalık süresi ile ilgilidir (59).

**Nörolojik Bulgular:** Nörolojik komplikasyonlar birçok spinal hastalığa eşlik edebilir. Vertebra kırıkları AS'li hastalarda nadir değildir. Kırıklar travmaya bağlı olarak ankilozlu omurgadan kaynaklanabilir. Bu oran %15 civarındadır. En yaygın kırık yerleri C5-C6 ve C6-C7 düzeyleridir. Daha aşağı lomber omurga kırıkları nadirdir. Kırıklar başlangıçta yer değiştirmeyebilir ve grafilerde atlanabilir. BT ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) ile gizli kırıklar saptanabilir. Ayrıca servikotorasik ve torakolomber bileşkede ise stres kırıkları meydana gelebilir. Atlantoaksiyal eklem subluksasyonları da görülebilir. Uzun süreli hastalığa sahip olanlarda araknoidite bağlı yavaş gelişen cauda equina sendromu görülür. Nadir bir komplikasyondur ancak ciddidir. Hastalarda duyu kaybı ve motor fonksiyon kaybı yanında alt ekstremitelerde güçsüzlüğü, refleks kaybı, impotans ve idrar-gaita inkontinansı gelişebilir. Multipl skleroz ile AS arasında da artmış bir ilişki vardır (53).

#### **2.1.6. Fizik Muayene**

Erken tanı için ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede

değerlendirilmesi gereken noktalar:

- 1) Sakroiliak eklem muayenesi
- 2) Spinal mobilite ölçümleri (BASMI, EDASMI)
- 3) Entezis noktaları
- 4) Periferik eklem muayenesi
- 5) Postür

**Sakroiliak Eklem Muayenesi:** Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler sakroiliak kompresyon, FABERE ve Gaenslen testidir. Sakroiliak eklem duyarlılığını saptamak için hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorler üzerine, aşağıya ve yanlara doğru basınç uygulanır veya hasta yan yatarken iliak kemik üzerine basınç uygulanır. Hasta yüzükoyun yatarken sakrum üzerine basınç uygulandığında ağrı duyabilir. Sırtüstü yatarken bir kalça sabitleştirilip karşı koksofemoral eklem fleksiyon-abduksiyon-dış rotasyon (FABERE) yapmaya zorlanırken sakroiliak eklem bölgesinde ağrı duyabilir. Muayene masasının ayak ucuna gluteal bölgeler gelecek şekilde sırtüstü yatan hastanın bir kalçası hiperfleksiyonda, diğeri ise hiperekstensiyonda olursa yine sakroiliak eklemden ağrı ortaya çıkabilir. Muayene masasının yan kenarına yakın yatan hastaya aynı taraf bacağı aşağı doğru uzatması söylenip bacak ekstensiyona zorlandığı zaman o taraf sakroiliak eklemden ağrı ortaya çıkabilir (Gaenslen testi) (1).

**Spinal Mobilite Ölçümleri:** Hekim erken tanı koyabilmek için kapsamlı bir fizik muayene yapmalıdır. Omurga muayenesinde genellikle lomber omurganın öne fleksiyon, hiperekstensiyon veya lateral fleksiyon hareketlerinde saptanan bir miktar kısıtlanma vardır. Normal lordozun erken kaybı inspeksiyonda kolaylıkla değerlendirilir. Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde bir çok ölçüm metodu önerilmiştir, ancak birçoğunda hata payı yüksek ve uygulaması güçtür. Bu nedenle seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması önerilmektedir. Lomber mobilite Schober testi, modifiye Schober testi, el yer mesafesi ve lateral fleksiyon ile ölçülür. Parmak ucu yer mesafesi de bel fleksiyonunu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanse edilebilir. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi

ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir. Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir. Lateral servikal fleksiyon tragus-akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür. Göğüs genişlemesi ise kostosternal ve kostovertebral eklem tutulumu ve torakal vertebra tutulumu için ölçülür. Kalça tutulumunu değerlendirmek için ise intermalleolar mesafe ölçülür (60).

Spinal mobilite ölçümleri için 1994 yılında yeni indeksler tanımlanmıştır. Spinal mobilitenin değerlendirilmesi için Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) kullanılabilir (61). Servikal, torasik ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapılır. BASMI’de kullanılan ölçümler:

- 1) servikal rotasyon
- 2) tragus-duvar mesafesi
- 3) lateral fleksiyon
- 4) modifiye Schober
- 5) intermalleolar mesafedir.

Diğer bir spinal mobilite skorlama sistemi ise Edmonton Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksidir (EDASMI). Bu ise 4 ölçümü içerir (62):

- 1) servikal rotasyon
- 2) göğüs genişlemesi
- 3) lateral lomber fleksiyon
- 4) kalça iç rotasyonudur.

Bu indekslerin spinal mobilite konusunda yeterli fikir verdiği, kısa sürede uygulanabildiği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir. Spinal mobilite ölçümlerinin klinik uygulaması ve tanımları tablo 2.3’de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Spinal mobilite ölçümlerinin klinik uygulaması ve anlamları.

<b>Ölçüm</b>	<b>Tanım</b>
Servikal mobilite <i>Servikal rotasyon</i>	Burun ucu ve akromioklavikular eklem arasındaki mesafenin nötral pozisyonda aynı taraf maksimum rotasyonda ikenki duruma göre farkı
Servikotorasik mobilite <i>Oksiput duvar mesafesi</i>	Hasta topukları üzerinde ve duvara arkası dönük, kalça ve diz düz iken, çene normal dururken başını duvara değdirmeye çalışır (normali 0 olmalı)
<i>Tragus duvar mesafesi</i>	Hasta topukları üzerinde ve duvara arkası dönük, kalça ve diz düz iken, çene normal dururken sağ tragus-duvar mesafesi ölçülür (normalde<15 cm)
Torasik mobilite <i>Göğüs genişlemesi</i>	Hastanın elleri rahat pozisyonda iken 4. interkostal seviyeden maksimal inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark alınır (Fark<5cm kısıtlılık için anlamlı)
Lomber mobilite <i>Modifiye Schober testi</i>	Her iki superior posterior iliak spine arasındaki hayali çizgide bir nokta (Venüs çukurları arası) işaretlenir. 10 cm üzerine ikinci çizgi konulur, hasta dizlerini bükmeden öne doğru maksimum eğilir, aradaki fark 15 cm'e çıkmalı. Azalmışsa hareket kısıtlı demektir.
<i>Lomber lateral fleksiyon</i>	Dizleri kırmadan tam dik pozisyonda ve lateral fleksiyonda iken orta parmak ucu-yer farkı ölçülür. İki pozisyon arası fark ölçülür. (normalde >10cm)
Kalça mobilitesi <i>İntermalleolar mesafe</i>	Kalça tam abduksiyonda iken hasta yatar pozisyonda iken her iki iç malleol arası fark ölçülür. (normalde >100 cm)

**Entezis:** İskiyal tuberositaslar, büyük trokanterler, spinöz çıkıntılar, kostokondral ve manubriosternal bileşkeler ve iliak kristaların muayenesi ile entezitis varlığı değerlendirilebilir. Ek olarak aşıl tendinitisi ve plantar fasiitis entezis

bulgularındır.

**Periferik Eklem Tutulumu:** 44 eklem değerlendirilmelidir. Akromioklavikuler eklemler, humeroskapuler eklemler, sternoklavikuler eklemler, dirsek, el bilekleri, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, diz eklemi, ayak bilekleri, metatarsofalangeal eklemler incelenmelidir.

**Postür:** Yıllar geçtikçe tüm omurga hareketleri giderek kısıtlanır. Lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir ve karın öne doğru çıkar. Karın solunumu artar. Son olarak boyun omurları tutulur, hareketleri kısıtlanır. Ağırılık merkezini oluşturmak zor olduğu için dizler ve kalçalar hafif fleksiyonda durmaya başlar. Bu dönemde tipik yürüyüş ve postürü ile muayene masasında yatış ve kalkış hareketleri ile tanı koymak zor değildir. Hastalarda genellikle spinal deformite 10 yıl içinde gelişmeye başlar (63).

#### **2.1.7. Laboratuvar**

Genelde rutin kan incelemeleri yardımcı olmaz. Spondiloartropatiler için temelde iki laboratuvar belirteci vardır: HLA-B27 ve CRP. ESH ile ilgili ilişki daha azdır. Erken spondiloartrit tanısı için HLA-B27 önemli bir faktördür. AS'li hastaların yaklaşık %95'inden fazlasında HLA-B27 pozitifdir. Ancak bu sıklık Türk hastalarında daha düşüktür (%70). AS'li hastaların yaklaşık %50-70'inde ESH ve CRP yüksektir. Hastalık aktivitesi için CRP daha iyi bir göstergedir. Ancak uzun etkili ilaçların kısa süreli etkilerini saptamada yetersiz kalabilir. Ancak periferik eklem tutulumu olanlarda akut faz yanıtı daha yüksektir. Hastalık aktivitesi ile uyumlu olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Kronik hastalık anemisi gelişebilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile korele değildir (32,63,64).

#### **2.1.8. Görüntüleme**

Görüntüleme, AS'nin tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir. Birkaç farklı görüntüleme yöntemi vardır. Standart yaklaşım konvansiyonel radyografidir, fakat klinik uygulama ile ilgili olarak MR ve ultrasonun (US) da önemi vardır.

AS'nin tipik bulgusu sakroiliak eklemden (SİE) inflamasyon, sakroiliit, sindesmofit ve ankiloza yol açan, vertebralarda yeni kemik oluşumdur. Direkt grafilerin hastalığın erken döneminde duyarlılığı düşüktür. Radyografik görüntüleme yöntemlerinin doğru kullanımı tanının daha hızlı konmasını ve uygun tedaviye erken başlanmasını sağlayacaktır. Tipik SİE tutulumu %5'den az hasta grubunda olmaz. İleri dönemde hastaların %80'inde spinal tutulum gözlenir. Aksiyal iskelet tutulumunun farklı şekilleri vardır. Spondilit vertebra korpuslarını, spondilodiskit vertebra korpuslarıyla birlikte intervertebral diskleri, spinal entezit ligamanları ve entezis bölgelerini, spondiloartrit zigoapofizyal eklem, kostovertebral eklem ve kostosternal eklemi etkiler (65). Kas iskelet sisteminin periferik bulguları başlıca entezis bölgelerinde ve periferik eklemlerde görülür. AS tanı ve sınıflamasında kronik yapısal değişikliklerin tanınması için konvansiyonel SİE radyografisi standart yaklaşım olmakla beraber MR'ın hem periferik eklemlerde hem de aksiyal iskelette inflamatuvar değişimleri saptamakta belirgin avantajı vardır. Periferik tutulumda US teknikleri kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Yapısal değişiklikleri görüntülemeye konvansiyonel radyografi ve BT avantajlı iken MR ve daha az oranda sintigrafi aktif değişikliklerin görüntülenmesinde daha avantajlıdır. Değişikliklerin görüntüleme yöntemleri ile derecelendirilmesinin iki amacı vardır.

1. Hastanın hastalık evresini tanımlamak
2. Değişimi ölçmek

### **Konvansiyonel Radyografi**

Aksiyal iskeletin konvansiyonel radyografisi pelvisin anterior-posterior (AP) grafisi ve üç spinal segmentin AP ve lateral görüntülerini içerir. Kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve düşük maliyetli AP pelvis grafisinin tanıdaki yeri önemlidir. Direkt grafilerde belirgin sakroiliitin görünmesi zaman alabilir. Erken dönemdeki duyarlılığı düşük olmalarına karşın direkt grafiler her zaman ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır.

Sakroiliak eklemde S şeklinde yapısı distan içeri doğru seyir gösterdiği için, sakrum ve ilium birbirinin üzerine örter. SİE'lerin özel çekimleri oblik, Ferguson ve Barsony yöntemleridir. Oblik grafiler daha iyi bir görüntü sağlar. Bunun için hasta

supin pozisyonda ve kalça fleksiyonda iken röntgen tütünün başa doğru 15° açı verilerek çekilen grafiler ile eklem en iyi şekilde görüntülenebilir. Direkt grafilerde subkondral erozyonlar saptanır. Başlangıçta tipik olarak iliak yüzde ortaya çıkar. Yalancı bir genişleme olur. Daha sonra SİE açıklığında silinme ve kenarlarda bant tarzında skleroz görülür. Eklem aralığı ortadan kalkar, parsiyel sinositoz ve gerçek ankiloz oluşur. SİE direkt radyografideki görünümüne göre 5 grup olarak derecelendirilir (Tablo 2.4). Şekil 2.3’de direkt grafide evre 4 sakroiliit görülmektedir.

**Tablo 2.4.** AS’de SİE değişikliklerinin derecelendirilmesi.

Evre	Değerlendirme
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Eklem yüzeylerinde skleroz, minimal erozyon
3	Ağır skleroz, yaygın erozyonlar, eklem aralığının genişlemesi, sınırlı ankiloz
4	Tam ankiloz

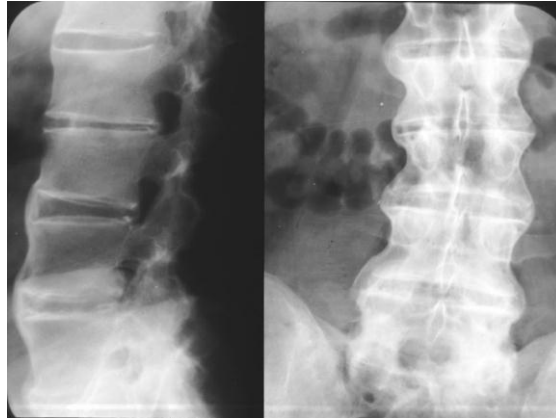


**Şekil 2.3.** AS’de direkt radyografide evre 4 sakroiliit.

AS’de hastalık süresi uzadıkça hastaların %80’den fazlasında omurga tutulumuna bağlı radyografik değişiklikler saptanır. Spinal konvansiyonel radyografiler vertebra cisimlerindeki osteodistrofik ve osteoproliferatif lezyonların topluca görüntüsünü çizerken hastalığın gidişi konusunda da bilgi verebilir. AS ile ilişkili spinal değişiklikler aktif (spondilit ve spondilodiskit), yapısal osteodestruktif



(erozyonlar) ve yapısal hiperproliferatif (entesopati, vertebralarda kareleşme, disk kalsifikasyonu, sindesmofitler, kemik köprüleşmeleri ve vertebral ankiloz) olarak sınıflanabilir. Vertebral kolonu stabilize eden anterior ve posterior ligamanların inflamasyonu sonucu ankiloz gelişir. Erken dönemde vertebra korpuslarının köşelerinde düzensizlik ve erozyon görülür ve bu köşelerin parlak görünmesine yol açar (Romanus belirtisi). Bu erozyon kısa süre içinde yeni kemik yapıları ile kapatılır. Buna bağlı korpusta 'kare vertebra' denilen görünüm oluşur. Vertebralardaki diğer önemli değişiklik sindesmofitlerdir. İntersomatik ossifikasyon olan sindesmofitler anulus fibrozusun çeper kısmının kalsifikasyonu sonucu oluşur. Zamanla vertebra korpuslarının birinden diğerine köprü oluşturan tarzda uzanır. Vertebra köşelerindeki erozyon sonucu anulus ayrılır ve erozyon yerinde sindesmofit gelişir. Bunların vertebra korpuslarını lateralden yaygın biçimde tutması ve kıvrımlı bir görünüm alması sonucu 'bambu kamışı' görünümü ortaya çıkar (Şekil 2.4). Bazen lateral radyografide ön longitudinal ligaman boyunca adeta ince bir kemik akıntısı şeklinde ligaman ossifikasyonu görülür. Apofizer eklem değişiklikleri başlangıçta osteoporoz, daralma ve erozyonların varlığı tarzında iken daha sonra ankiloz gelişir, eklem açıklığı tümü ile kapanır (66).



**Şekil 2.4.** Konvansiyonel radyografide görülen AS'deki yapısal spinal değişiklikler (Sindesmofit ve bambu kamışı görünümü).

#### **Yapısal Değişikliklerin Radyografik Skorlanması (Hasarın derecelendirilmesi)**

SİE değişiklikleri AS tanısının temelini oluşturur. Ancak radyografik ilerleme genellikle yavaştır. Spinal bölge ise SİE'den sonra en sık etkilenen bölgedir. Spinal

değişikliklerin belirlenmesi ve izlemi için farklı skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Temelde kullanılan 2 metod vardır:

1. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI) (67,68).
2. Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS) (69).

Her ikisi de AS'li hastaların günlük pratikte ve klinik çalışmalarda spinal yapısal değişikliklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleridir.

### **Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks (BASRI)**

BASRI bileşik bir skorlama sistemi olup BASRI-omurga (BASRI-S) ve BASRI-kalça (BASRI-k) skorlarının toplamından oluşur. BASRI için sakroiliak, kalça grafileri ile servikal ve lomber ön-arka ve lateral grafileri gereklidir. SİE'ler 0-4 puan üzerinden derecelendirilir (BASRI-Sİ). Servikal ve lomber grafiler de 0-4 puan üzerinden değerlendirilir. Her iki puan toplanarak BASRI-v elde edilir. Her vertebral segment için skor 0'dan 4'e kadar yapılır. Servikal omurga için C1'in üst sınırından C7'nin altına kadar, lomber omurga için T12'den S1'in üstüne kadar skorlama yapılır. Servikal omurga lateral grafiden lomber omurga ise hem lateral hem AP'den incelenir. BASRI-spine (BASRI-S) SİE, servikal ve lomber skorun ortalamasının toplanmasından elde edilir. Bu skor 2-12 arasında değişir. BASRI-k ise 0-4 puan üzerinden değerlendirilir, sağ ve sol kalçanın ortalaması alınarak kalça skoru bulunur. Sonuç olarak total BASRI skoru (BASRI-T) BASRI-S ve kalça skorunun toplamından oluşur. Kalçanın ağır etkilendiği durumlarda skor maksimum 16'ya ulaşır (67). (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** BASRI skorlaması.

<p><b>BASRI-Sİ: (Toplam skor: 2-12)</b></p> <p><b>1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>0. Normal</li><li>1. Şüpheli değişiklikler</li><li>2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme</li><li>3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp</li><li>4. Tam ankiloz</li></ol> <p><b>2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme (BASRI-v):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>0. Normal</li><li>1. Şüpheli</li><li>2. Hafif (<math>\leq 2</math> vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)</li><li>3. Orta (<math>\geq 3</math> vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)</li><li>4. Şiddetli (<math>\geq 3</math> vertebrada füzyon)</li></ol> <p>(BASRI-Sİ+BASRI-v=BASRI-S)</p> <p><b>BASRI-k: (Toplam skor: 0-4)</b></p> <p><b>4- Kalça eklemleri</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>0: Normal</li><li>1: Şüpheli</li><li>2: Hafif</li><li>3: Orta</li><li>4: Şiddetli</li></ol> <p><b>BASRI-T =4 skor toplamı (2-16)</b></p>
--

### **Modifiye Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi (mSASSS)**

Stokes Ankilozan Spondilit Skor Sistemi=SASSS yönteminde lomber vertebral kolon lateral planda çekilen grafi ile ayrıntılı değerlendirilir. Vertebra korpuslarının anterior posterior köşeleri değerlendirilerek yapılır. mSASSS SASSS'in modifiye edilmiş şeklidir. Servikal ve lomber lateral grafileri gereklidir. Vertebra ların ön bölgeleri incelenerek 0'dan 3'e kadar skorlanır. Servikal vertebra C2 vertebranın alt kenarından başlanıp T1'in üst kenarına kadar skorlanır. Lomber vertebra ise T12'nin alt köşesinden S1'in üst köşesine kadar skorlanır. mSASSS toplamda 24 vertebra incelenir ve skorlanır ve toplam skor 0 ile 72 arasında değişir (69). Radyografik ilerleme mSASSS ile 12 ayda saptanabilirken BASRI ile en erken 24.ayda belirlenebilmektedir (70).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)**

MR görüntülemenin avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olmasıdır. MR ile kemik iliği, kıkırdak, entezis bölgeleri, bağlar ve sinoviya ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. Kemik dokuda inflamasyona bağlı ödem, yağlanma

ve skleroz görülür. Bu süreç yeni kemik oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MR AS'de erken tanı ve aktivasyon derecesini saptamak için kullanılabilir.

**Sakroiliak MR Görüntüleme:** SİE'deki patolojik değişiklikleri saptayabilmek için sakrumun uzun aksına paralel paraaksiyel görüntüleme seçilmelidir. T1 ağırlıklı turbo-spin-echo (TSE) sekansı ve sagittal short-tau-inversion-recovery (STIR) sekansı uygulanmalıdır. MR ile SİE'deki akut (sinovit, entezit, osteit) ve kronik değişiklikler (erozyon, skleroz, eklem aralığında yalancı genişleme ya da daralma) belirlenebilir.

**Omurga MR Görüntüleme:** Kontrast madde ve STIR sekansının uygulanması ile kemik iliği ödemi, erken dönem bulgusu olan Romanus lezyonlarında gösterilebilmektedir.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** BT ile erozyonlar gibi özellikle kronik değişiklikler saptanmaktadır. Sklerotik alanların saptanmasında BT MR'a üstün değilken sindezmozit ve ankilozun saptanmasında MR'dan anlamlı olarak daha üstündür. Dejeneratif değişikliklerin ve DISH (Diffüz İdyopatik Skeletal Hiperostozis)'in veya çökme kırıklarının ayırıcı tanısında BT kullanımı yararlıdır ve direkt radyografilere üstündür.

**Sintigrafi:** Morfolojik değişikliklerin bulunmadığı durumlarda bile Teknesyum-99m sintigrafisi ile inflamasyon saptanabilir.

**Ultrasonografi (US):** AS'de özellikle periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (66).

### 2.1.9. Tanı

AS'nin klinik bulguları genellikle geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde nadiren 40 yaşından sonra başlar. Hastalığın erken evresinde AS tanısı başlıca dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye dayandırılır. Öyküde iki özellik çok önemlidir. İnflamatuvar bel ağrısı ve tutukluğunun olması ve aile öyküsünde AS olması. Aslında kriterler tanı değil sınıflandırma kriterleridir ve AS sınıflandırması için radyolojik sakroiliit gerektirdiğinden tanının gecikmesine yol açmaktadırlar. AS

için sınıflama kriterleri ilk defa 1963'de Roma konferansı sırasında önerilmiştir. Ardından 1966'da New York kriterleri belirlenmiş. 1984 yılında modifiye New York kriterleri belirlenmiştir. Günümüzde AS tanısı modifiye New York kriterlerine göre konmaktadır (Tablo 2.6) (71).

**Tablo 2.6.** AS için modifiye New York ölçütleri, 1984.

<p><b>Klinik ölçütler:</b></p> <p>1-En az 3 ay süreli, hareketle düzelen, dinlenme konumunda artan bel ağrısı</p> <p>2-Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlanması</p> <p>3-Göğüs genişlemesinin yaş ve cinsiyetin normal değerlerine göre azalması. Normalde 4 cm'in üzerinde fark olmalıdır.</p> <p><b>Radyolojik ölçütler:</b></p> <p>1. İki yanlı evre <math>\geq 2</math> ya da</p> <p>2. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit</p> <p>Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin AS</p> <p>3 klinik veya klinik olmaksızın radyolojik kriter varsa olası AS</p>
---

Modifiye New York sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir. Yine de bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılmayan, hafif veya erken formları tanımada yeterli bulunmamaktadır. Aslında spondiloartropatiler için hiçbir tanısal kriter geliştirilmemiştir. Karar ağacı temeline dayanan yeni bir yaklaşım Rudwaleit ve arkadaşları tarafından 2004 yılında aksiyal spondiloartritlerin erken tanısında yardımcı olması amacıyla önerilmiştir. Giriş kriteri kronik bel ağrısıdır. Bu çalışma sakroiliiti olmayıp ancak ağırlıklı olarak aksiyal tutulum gösteren AS'li hastalar baz alınarak yapılmıştır. Birinci basamak sağlık merkezine başvuran kronik bel ağrılı hastaların %5'inde AS olma olasılığı vardır. Eşlik eden her bir klinik bulgunun AS'ye bağlı olma olasılığı (LR=likelihood ratio) ve kronik bel ağrılı bir hastada bulunan bir klinik bulgunun olasılık oranlarını birbiriyle çarparak o hastanın AS'ye sahip olma olasılığı hesaplanmıştır. Klinik bulguların spondilite bağlı olma olasılıkları tablo 2.7 'de verilmiştir (72).

**Tablo 2.7.** Klinik bulguların spondilite bağlı olma olasılık oranları.

	<b>LR</b>
İnflamatuvar bel ağrısı	3.1
Topuk ağrısı (entezit)	3.4
Periferik artrit	4.0
Daktilit	4.5
Akut anterior üveit	7.3
Pozitif aile öyküsü	6.4
NSAİİ'ye iyi yanıt	5.1
Yüksek CRP/ESH	2.5
HLA-B27 (beyazlarda)	9.0
MR (STIR) (SİE ve omurga)	9.0
Sakroiliitis (radyografi 3. Derece)	20.0

#### **2.1.10. Prognoz**

AS'nin seyri çok değişkindir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterize olan prognozun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmektedir. Hastalık göreceli olarak hafif veya kendini sınırlayan bir seyir gösterebilir. Buna karşın hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada AS'li hastalar için ölme riskinin yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırıldığında %50 arttığı saptanmıştır. Ölüm nedenleri amiloidozis ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonlarından başka kardiovasküler, gastrointestinal ve renal hastalıktır (73).

Hastalık süresi arttıkça işlevsel kısıtlılıklar artar. Radyografilerde görülen yapısal değişiklikler fiziksel fonksiyon ve spinal mobilite ile doğrudan ilişkili değildir. Hastalığın ilk 10 yılı özellikle önemlidir. AS'li hastaların fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalık süreleri en az 10 yıl olan AS de dahil olmak üzere spondiloartropatileri olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada yedi değişkenin hastalığın ilk 2 yıllık izlem döneminde oluşmuşlar ise hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar; ESH'nin 30mm/saatın üzerinde olması, kalça eklem tutulumu, NSAİİ'ların etkili olmaması, lomber

omurgada kısıtlanma, daktilitis, oligoartrit, 16 yaşından önce başlangıç (74).

Ekstraartiküler bulgular yine kötü prognozla ilişkilidir. Hem psöriazis hem de inflamatuvar barsak hastalığı varlığı ve başka bir çalışmada iritis varlığında prognoz daha kötü saptanmıştır (75). Sosyoekonomik durum da hastalık prognozu üzerinde etkilidir. Sigara içilmesi kötü klinik, fonksiyonel ve radyolojik durum ile sonuçlanmıştır. Yine düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de kötü prognozla ilişkilidir (76). Son dönemde yapılan bir çalışmada ise uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, iritis, kalça tutulumu, sigara içilmesi ve sedef varlığı kötü prognostik belirteçler olarak saptanmıştır (2). Gebelikte hastalık seyri değişkendir. Gebelikte hastalıkta kötüleşme yaklaşık %31-55 oranındadır. Postpartum dönemde (6 hafta-6ay) kötüleşme ise %45-92 oranındadır (77).

#### **2.1.11. Değerlendirme ve İzlem**

Hastalığın aktivitesini ve fonksiyonel durumunu belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılmak üzere çeşitli hastalık değerlendirme indeksleri geliştirilmiştir. Aktivite değerlendirmede yaygın olarak kullanılan indeks Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index:BASDAI)'dir (78). Tüm artritli hastalarda fonksiyonel dizabilitenin ölçümü hastalık seyrinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Romatoid artritte sık olarak kullanılan genel sağlık durumu soru formu (Health assessment questionnaire-HAQ) daha çok periferik eklemler tutulumuna yönelik fonksiyonel durumu gözden geçirmektedir. Aksiyel tutulumla ilgili değişiklikler ise gözardı edilmektedir. Bu nedenle spondilartropatiler için modifiye edilen formuna (HAQ-S) boyun ve bel fonksiyonlarına ait 5 soru ilave edilmiştir. Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan indeksler de geliştirilmiştir. Bunlar arasında Bath AS Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index:BASFI), Bath AS Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index:BASMI), Dougados Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Dougados Spondylitis Functional Index:SFI:DFI) sayılabilir (79,67,80). Ayrıca hastalığın hastanın iyilik haline genel etkisini değerlendirmek üzere Bath AS Hasta Global Skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score:BAS-G) geliştirilmiştir. Bu indekslerin çeşitli dillere çevirisi yapılmıştır ve geçerliliği de sağlanmıştır (5-7).

AS'nin izlem ve tedavisi sırasında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

önemlidir. Hastalığın aktivitesini belirlemede klinik bulgular ya da CRP ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri yeterli değildir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAI geliştirilmiştir. BASDAI hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracıdır. Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür.

AS'li hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek güçtür. Gözlemciler arası farklılıklar olabilir. Bu nedenle BASFI geliştirilmiştir. Son bir haftalık günlük yaşamdaki fonksiyonlarını belirlemek üzere yapılır. Günlük aktiviteler ile ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 soru içerir. Her madde 10 cm görsel analog skala üzerinden değerlendirilir. Hastalık aktivitesi ve hasarı ile ilişkilidir. DFI ise günlük aktiviteler ile ilgili 20 soru içerir. Spinal mobilite için BASMI, vertebra ve kalçanın radyolojik bulgularının değerlendirilmesinde BASRI kullanılabilir (61,67).

Klinik pratikte bu ölçümlerin doğru ve uygun bir biçimde yapılması gerekir. AS'de 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir:

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri)
2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri)
3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (48).

Hastalık izleminde bir çok yöntem kullanılmakta ancak hangilerinin daha güvenilir olduğu halen tartışmalıdır. AS değerlendirme:ASAS çalışma grubunun klinikte hasta izleminde kullanılmasını önerdiği parametreler tablo 2.8'de özetlenmiştir (48). Fonksiyonel indeks olarak BASFI veya DFI seçilmelidir. Ağrı için vizüel analog skala ile geçen hafta içerisindeki bel ağrısı ve geçen hafta içindeki gece ağrısı değerlendirilmelidir. Spinal mobilite için göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober ve oksiput-duvar mesafesi ölçülmelidir. Geçen hafta içindeki sabah tutukluğu süresi belirlenmeli, periferik eklem tutulumu için şiş eklem sayısı (44



eklem üzerinden) bakılmalı, hastanın global değerlendirmesinde de vizüel analog skala kullanılmalıdır. Akut faz reaktanlarından ESH, radyolojik olarak ön-arka ve yan lomber, yan servikal, ön-arka pelvis grafisi incelenmelidir.

**Tablo 2.8.** Ankilozan spondilitte klinik partikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler.

1.Fiziksel İşlev	BASFI veya DFI
2.Spinal Ağrı	VAS: omurgada geçen hafta gece ağrısı, VAS: omurgada son bir haftada AS'ye bağlı spinal ağrı
3.Spinal Mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober ve oksiput-duvar uzaklığı ve (lateral spinal fleksiyon veya BASMI)
4.Hastanın global değerlendirmesi	VAS:geçen hafta
5.Tutukluk	Sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
6.Periferik eklemler ve entezitler	Şiş eklem sayısı (44 eklem göre);geçerliliği gösterilmiş entezis indeksi
7.Akut faz reaktanları	ESH
8.Omurga radyografileri	Lomber ön-arka ve yan, servikal yan ve SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
9.Kalça radyografileri	SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
10.Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk VAS'ı

ASAS çalışma grubu tarafından kısmi remisyonu tanımlamak için ölçütler tanımlanmıştır. Düzelleme ve kısmi remisyon ölçütleri tablo 2.9 'da sunulmuştur.

**Tablo 2.9.** ASAS düzelleme ölçütleri (ASAS 20) ve ASAS kısmi remisyon ölçütleri.

<b>ASAS-20 Düzelleme Ölçütleri</b>
En az %20 düzelleme ve 4 bölümden 3'ünde, kalan bölümlerde %20 ya da daha fazla ve 10 birim kötüleşme olmaksızın 10 birim düzelleme -BASFI -Sabah tutukluğu -Hastanın global değerlendirmesi -Ağrı
<b>ASAS Kısmi Remisyon Ölçütleri</b>
Her 4 bölümde 20 birimin altında bir değer olması

### 2.1.12. Tedavi

Kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS'nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedavilerin amacı eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

AS tedavisi çeşitli faktörlere göre belirlenmelidir:

1. Hastalığın mevcut belirtileri (aksiyel, periferel, entezal, ekstra-artiküler semptomlar ve belirtiler)
2. Mevcut semptomların seviyesi, klinik bulgulara ve prognoz göstergeleri
  - a) Hastalık aktivitesi/inflamasyon
  - b) Ağrı
  - c) Fonksiyon, disabilite, engellilik
  - d) Yapısal hasar, kalça tutulumu, omurga deformiteleri
3. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, birlikte bulunan hastalık, birlikte kullanılan ilaçlar)
4. Hastanın istekleri ve beklentileri (81).

Hastalık tanısındaki gecikme tedavinin de gecikmesine ve hastalığın anlamlı düzeyde ilerlemesi anlamına gelmektedir. AS hastalarının yarısına yakınında ileri derecede spinal kısıtlanma gerçekleşmektedir ve bu süreç hastalığın ilk 10 yılında olmaktadır. Dolayısıyla AS'nin erken evrede tedavi edilmesi hastalık sürecini yavaşlatmak açısından belirleyici önem taşımaktadır.

Son zamanlara kadar AS'ye yönelik tedavi seçenekleri sınırlıydı ve etkili bir tedavide esas olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve NSAİİ'lar temel alınıyordu. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) antagonistlerinin kullanıma sunulması AS tedavisinde atılım oluşturmuştur. Farmakolojik tedavi yaklaşımları semptom değiştiren antiromatizmal ilaçlara (SMARD) dayandırılmıştır. Bu ilaçlar ASAS grubu tarafından semptomları ve hastalığın inflamatuvar klinik belirtilerini düzelten ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Bu ilaçlar yapısal hasarın gelişmesini engelleme yeteneğine sahip değildirler. Bunlar NSAİİ'lar ve antidepresanlar gibi adjuvan tedavilerdir.

**NSAİİ:** AS tedavisinin başlıca dayanağını oluşturmaktadır ve günümüzde ağrı ve tutukluğun tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır (kanıt düzeyi IIb) (81). Farklı

NSAİİ'lerin karşılaştırmalı çalışmaları bir preparatın diğerlerine göre daha iyi olduğunu göstermemiştir. Aralıklı ve devamlı NSAİİ tedavisinin üstünlüğünü araştıran bir çalışmada devamlı tedavinin iki yılda radyografik hastalık ilerlemesini geriletmediği gösterilmiştir (82). Ancak devamlı tedavinin hastalık üzerine etkisini gösterebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

NSAİİ seçimi klinisyenin tecrübesine ve hastada ciddi yan etki oluşturabilme riskine göre belirlenmelidir.

### **Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (DMARD):**

**Sülfasalazin (SSZ):** AS'nin tedavisinde kullanılan DMARD'lara yönelik üç derleme, bir uzlaşma raporu ve iki sistematik derleme yayınlanmış ve bunların tedavi etkinlikleri incelenmiştir. Tüm bu yayınlarda AS üzerinde en çok çalışılan DMARD olan SSZ'in sınırlı bir tedavi etkinliği olduğu vurgulanmıştır. SSZ tedavisinin AS'deki etkinliği ayrıca iki metaanalizde değerlendirilmiştir. Metaanalizi yayınlayan araştırmacılar erken dönemde ve başlangıç ESH yüksek olan periferik artritli hastalarda SSZ tedavisinin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (83). 2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artriti olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (81).

**Metotreksat (MTX):** MTX RA'da altın standart tedavi olmasına rağmen AS tedavisinde önemli bir yere sahip değildir. ASAS/EULAR önerilerine göre aksiyel hastalığın tedavisi için metotreksatın etkinliği konusunda hiçbir kanıt yoktur (81).

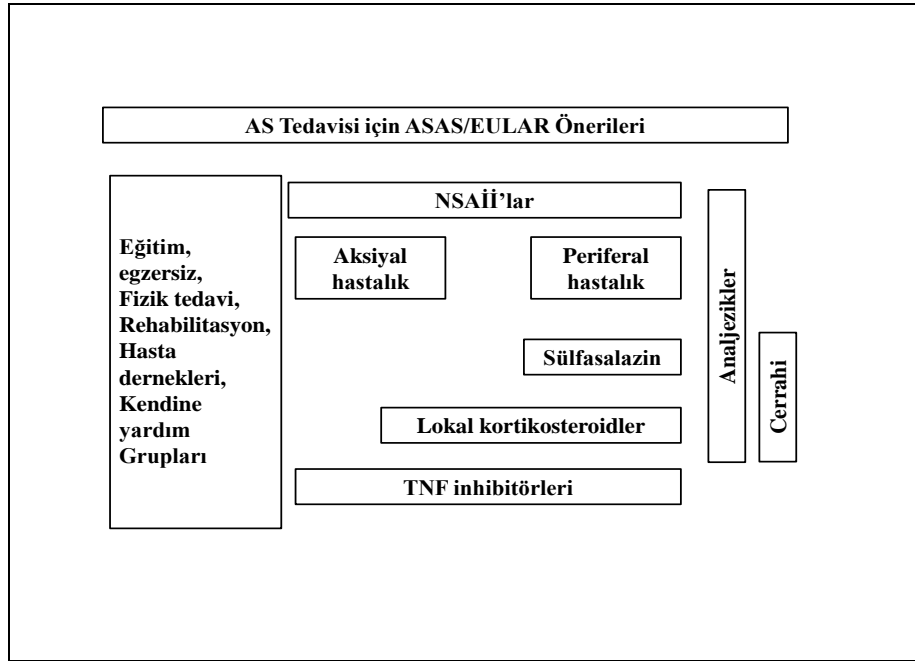
**Leflunomid (LEF):** Leflunomid AS'nin aksiyel belirti ve bulguları üzerinde etkili değildir. Ancak periferik artritte yarar sağlayabilir. LEF ile yapılmış çok fazla çalışma yoktur (83).

**Kortikosteroid (KS) Tedavisi:** KS'ler antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla başvurulan ilaçlar arasındadır. Ancak AS'de oral ve intravenöz KS'in etkisini gösteren çok fazla çalışma yoktur. Özellikle potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımından kaçınmak gerekir. Lokal KS tedavisi sakroiliak ve periferik eklemlere uygulanabilmektedir.

**Tümör Nekrozis Alfa Blokerleri (TNF- $\alpha$ ):** TNF- $\alpha$  AS'deki inflamasyon ve eklem hasarında rol oynadığı bilinen sitokinlerin en önemlileri arasındadır. Bu sitokinin engellenmesiyle inflamasyon ve eklem hasarı azaltılabilir düşüncesiyle TNF- $\alpha$  blokerleri geliştirilmiştir. Günümüzde üç TNF- $\alpha$  blokeri AS'de onay almıştır.

- 1. İnfliksimab:** Monoklonal kimerik antikör olan infliksimab (İNF) IV yoldan 3-5 mg/kg dozda 6-8 haftada bir uygulanmaktadır.
- 2. Etanersept:** Füzyon proteindir ve 25mg subkutan, haftada 2 kez olacak şekilde uygulanmaktadır.
- 3. Adalimumab:** İnsan monoklonal antikördür. 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır.

Bu ajanlarla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Tedavide TNF blokerleri kullanıldıkları sürece etkinlik devam etmekte ve hastaların 1/3'ünden fazlası remisyonda kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda BASDAI, BASFI, BASMI ve SF-36'nın fiziksel bileşeni gibi hedef sonlanış noktalarına yönelik yapılan analizlerde 24. ve 102. haftalarda hatırı sayılır iyileşmeler elde edilmiştir. İyileşme genellikle tedavinin ilk 2. haftasında başlar (83). ASAS/EULAR, AS klinik deneyim ve araştırma kanıtlarına dayanarak AS için tedavi stratejileri geliştirmiştir (81). (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** AS'nin klinik uzmanlık ve araştırmalardan elde edilen kanıtlara dayanan tavsiye edilen tedavisinin özet akım şeması.

Sonuç olarak AS'de tedavi ilkeleri şöyle özetlenebilir:

1. Tam iyileşme yoktur, ancak çoğu hasta iyi tedavi edilebilir
2. Erken tanı çok önemli
3. Uyumu artırmak için hasta eğitimi
4. Başta NSAİİ'lar olmak üzere antiromatizmal ilaçların doğru kullanımı
5. Bakımın sürekliliği
6. Günlük egzersizler
7. Sert bir zeminde uyunması
8. Uygun sporlar ve uğraşlar
9. Destek önlemler ve danışmanlık
10. Sigaradan uzak durulması
11. Travmadan uzak durulması (omurga osteoporozu)
12. Hasta destek grupları
13. Aile danışmanlığı

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Mart 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağılı Romatoloji Bilim Dalınca modifiye Newyork ölçütlerine (71) göre AS tanısı konulmuş yeni tanı almış veya takip edilmekte olan 102 hasta alınmıştır. Çalışma için ESOGÜTF etik kurulundan izin alınmış (15 Mart 2007/10 sayılı karar) ve çalışmaya katılan hastalara gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır.

#### 3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Modifiye Newyork tanı ölçütlerine göre AS tanısı alan 102 hastanın klinik özellikleri, sistemik diğere hastalıkları, sosyal statüleri, özgeçmişleri, tedavilerini içeren sistem sorgulamaları ve temel fizik muayeneleri yapıldı (Tablo 3.1). Fizik muayenede kardiyak üfürümü olan hastalara ekokardiografi çekildi. Semptomu olan ve dinleme bulgusu olan hastalara ön-arka akciğere grafisi çektirildi ve solunum fonksiyon testi yaptırıldı. Şüphe olan hastalardan akciğere fibrozisi açısından toraks BT istendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda daha önceden kaydedilmişse dosyadan HLA-B27 antijeninin sonucu kaydedildi veya çalışılmamışsa HLA-B27 antijeni çalışıldı. HLA-B27 antijen ekspresyonu, eritrosit-lize tam kanda, 21 BD FACSCalibur™ akış sitometrisi cihazında, kalitatif iki-renkli direkt immunofloresan yöntemle çalışıldı.

Laboratuvar parametrelerinden CRP, ESH de çalışıldı. CRP serum örneği ayrıldıktan sonra Beckmann Coulter Immage (USA) nefolometresinde, aynı firmanın hazır kitleri kullanılarak çalışıldı. ESH, Grainer Sed-Rate cihazı ile aynı firmanın kiti kullanılarak otomatik olarak çalışıldı.

**Tablo 3.1** AS'li hastalara sorulan ve değerlendirilen parametreler.

1) Cinsiyet	Kadın <input type="checkbox"/>	Erkek <input type="checkbox"/>
2) Tanı yaşı:		
3) Hastalık süresi (Semptom başlangıcından beri):		
4) Tanıda gecikme süresi:		
5) Hastalığın başlama zamanı (İnflamatuar tip bel ağrısı için; egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan, en az 3 ay süren 40 yaşından önce başlamış bel ağrısı):		
6) Başlangıcın travma ile ilişkisi var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
7) Tanı konduktan sonra ilaç kullanım özelliği ve süresi		
<b>İlaçlar:</b>		<b>ilaç uyumu</b> <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok
<input type="checkbox"/> SOYGİ		
<input type="checkbox"/> MTX		
<input type="checkbox"/> SZP		
<input type="checkbox"/> Diğer (anti-TNF alfa, leflunomid..)		
8) Fizik tedavi eğitimi ve sağaltımı almış mı?	<input type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
9) Takipli mi, değil mi? Yılda dr ziyareti	<input type="checkbox"/> 1<yılda <input type="checkbox"/> 1-3	<input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> >5
10) Üveit öyküsü var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
11) Sedef öyküsü var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
12) İBH öyküsü var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
13) Kalça eklem tutulumu var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
14) Çevre eklem tutulumu var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
15) HLA B27 pozitifliği	<input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Bakılmamış	
16) Aile de AS'li var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
17) Ailede başka bir yangısal hastalığı ya da SSA grubu hastalıktan birine sahip olan var mı?	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
18) Hastalığın ilk başlama yeri :	<input type="checkbox"/> Üveit	<input type="checkbox"/> Çevresel artrit <input type="checkbox"/> Kalça ağrısı
	<input type="checkbox"/> Deri	<input type="checkbox"/> Bel ağrısı
19) Böbrek taşı düşürme öyküsü ya da böbrek taşı varlığı	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
20) Sigara içme durumu (varsa süresi ve miktarı)	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
21) Egzersiz yapma alışkanlığı		
1=hiç yok		
2=< haftada 2 saat		
3=2-4 saat		
4=5-9 saat		
5=10+ saat		
22) Sabah tutukluğunun süresi		
23) Ekonomik durumu		
24) Medeni durumu	<input type="checkbox"/> Evli	
	<input type="checkbox"/> Bekar	
	<input type="checkbox"/> Ayrı/boşanmış	
25) Eğitim durumu	<input type="checkbox"/> İlkokul mezunu	
	<input type="checkbox"/> Ortaokul mezunu	
	<input type="checkbox"/> Lise mezunu	
	<input type="checkbox"/> Üniversite mezunu	
26) Meslek		
27) Mesleksen aktivite düzeyi	<input type="checkbox"/> Etkin	<input type="checkbox"/> Sedanter <input type="checkbox"/> Elle yapılan iş
28) Eşlik eden diğer hastalıklar		
29) VKİ (vücut kitle indeksi)		

### **Spinal Mobilite Değerlendirilmesi:**

Tüm hastaların spinal mobilite ölçümleri (modifiye Schober testi, el yer mesafesi, ense duvar uzaklığı, lomber lateral fleksiyon farkı ve göğüs genişlemesi ) yapıldı.

### **Fonksiyonel Değerlendirme:**

Hastaların fonksiyonel aktiviteleri BASFI ile değerlendirildi. BASFI için hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önce verifiye edilmiş olan formlar kullanıldı.

### **Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi:**

Eş zamanlı olarak hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI indeksi kullanıldı. BASDAI için BASFI'de olduğu gibi hasta tarafından doldurulmak üzere hazır ve daha önce verifiye edilmiş olan formlar kullanıldı.

### **Radyolojik Hasarın Değerlendirilmesi:**

Hastalardaki radyolojik tutulumun derecelendirilmesi BASRI'ye göre yapıldı. BASRI için sakroiliak, kalça grafileri ile servikal ve lomber ön-arka ve lateral grafiler çekildi. İskelet sisteminin direkt radyografileri, Phillips Bucky Compact (Phillips Medical Systems, Hamburg, Germany) cihazı ile 60 KpV ve 300 maS ışın verilerek çekildi. Radyografiler hastaların klinik durumlarından habersiz iki radyolog tarafından değerlendirildi.

### **AS Hastalık Sonlanım Noktaları:**

AS'nin sonlanımını değerlendirmede radyolojik hasarın göstergesi olan BASRI-Total ve fonksiyonel sonlanımın göstergesi olan BASFI kullanıldı.

### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

Hastanın çalışmaya alınmayı kabul etmemesi

## **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 15,0 kullanıldı.

1. Ölçümsel değişkenler ortalama  $\pm$ SD (standart sapma) olarak verildi.

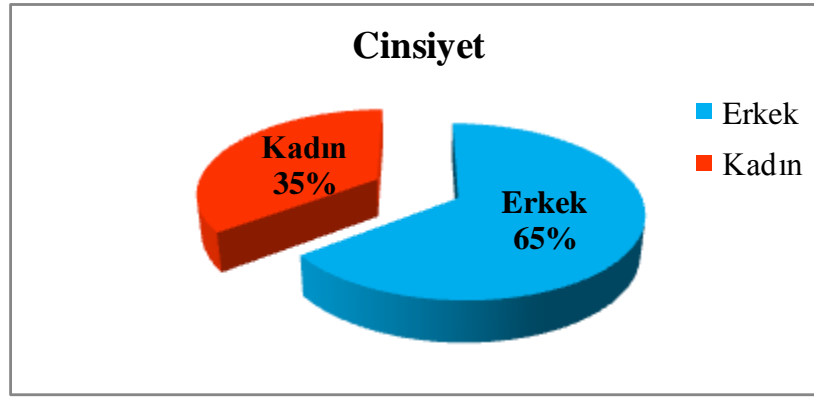


2. Normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılan verilere parametrik, normal dağılım göstermeyen verilere non-parametrik testler uygulandı.
3. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında independent samples t test ve Mann Whitney U testi kullanıldı.
4. Çapraz tabloların analizlerinde kıkare testlerinden yararlandı.
5. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı.
6. Radyolojik değerlendirme yapan 2 okuyucu arasındaki uyum analizi için Marginal-Homogeneity testi uygulandı.
7. BASRI-T ve BASFI için bağımlı değişkenleri saptamak amacıyla regresyon modeli olarak stepwise yöntemine göre multiple lineer regresyon analizi uygulandı
8. Sonuçlar %95'lik güven aralığında,  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. AS'li Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların 66'sı erkek (%65), 36'sı kadın (%35) idi (Şekil 4.1). Kadın erkek oranı 1.8 idi.

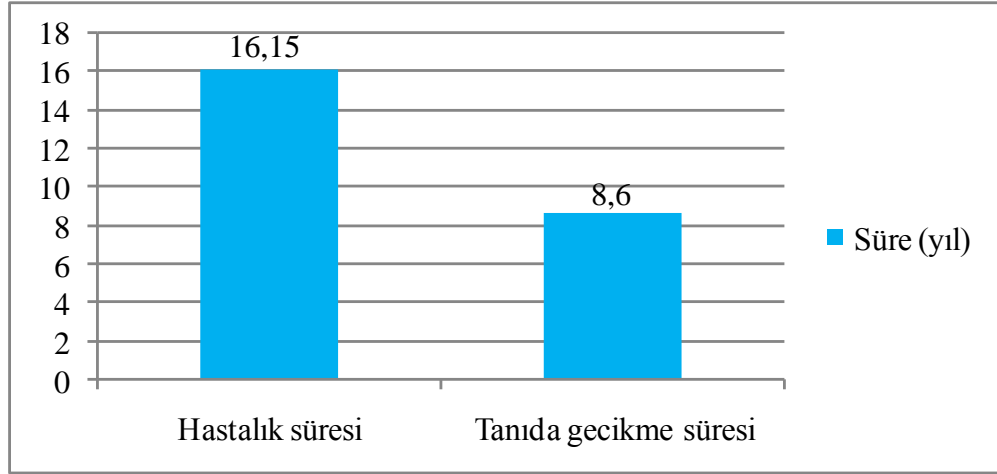


Şekil 4.1. AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı.

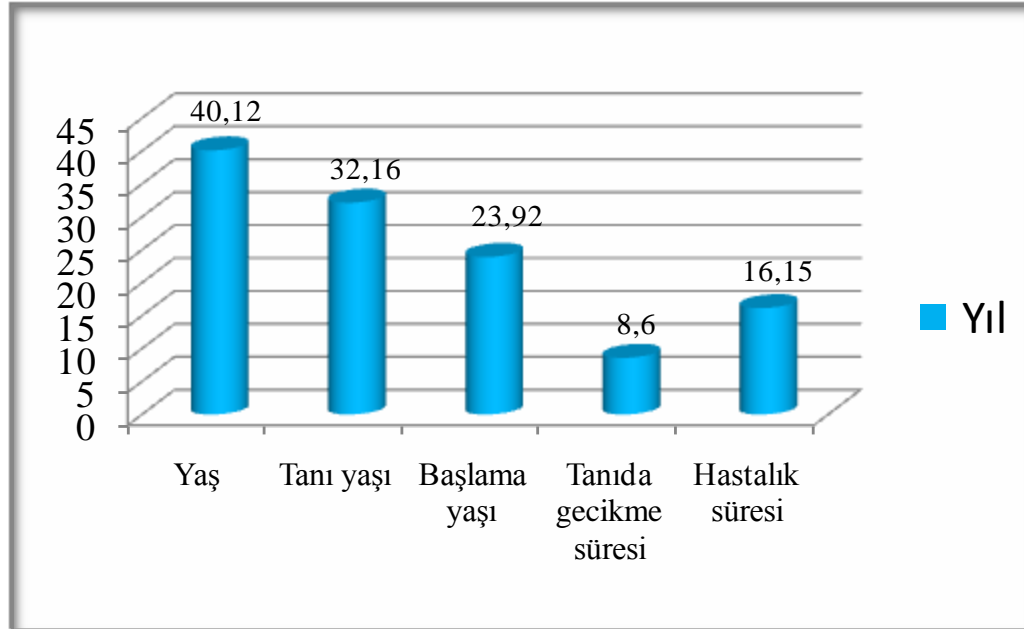
Hastaların yaş ortalaması  $40.12 \pm 11.56$  yıl (17-69), tanı yaşı ortalaması  $32.16 \pm 11.96$  yıl (8-69), hastalık başlama zamanı  $23.92 \pm 8.24$  yıl (6-54) idi (Tablo 4.1). Hastaların ortalama hastalık süresi  $16.15 \pm 10.62$  yıl (1-46) ve tanıda gecikme süresi  $8.60 \pm 9.67$  yıl (0-46) idi (Şekil 4.2) (Hastaların toplu özellikleri şekil 4.3'de verilmiştir).

Tablo 4.1. Hastaların yaş, tanı yaşı ve hastalık başlama zamanı.

	Ortalama $\pm$ SD	Minimum- maksimum
Yaş (yıl)	$40.12 \pm 11.56$	17-69
Tanı yaşı (yıl)	$32.16 \pm 11.96$	8-69
Hastalık başlama zamanı (yıl)	$23.92 \pm 8.24$	6-54



**Şekil 4.2.** Hastaların hastalık süresi ve tanıda gecikme süreleri.



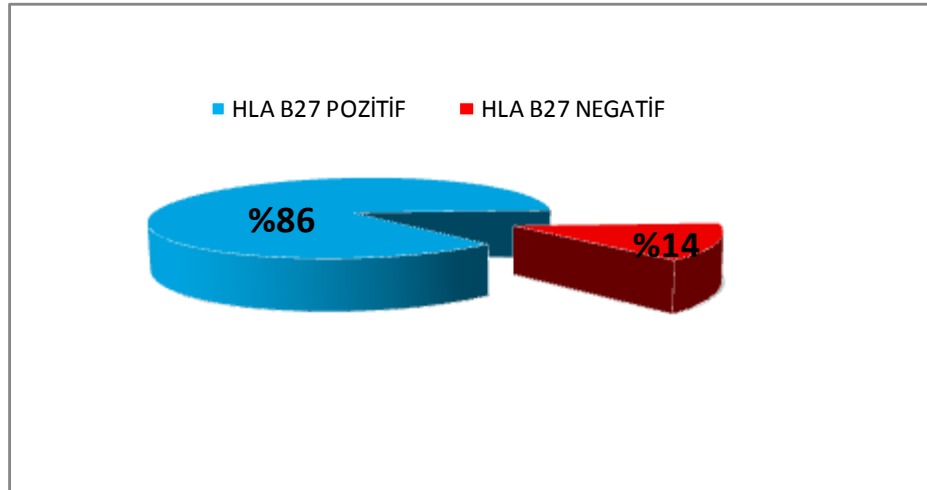
**Şekil 4.3.** Hastaların yaş, gecikme süre ve hastalık süreleri.

Hastaların %13.7'sinde hastalığı başlatan travma öyküsü var iken hastaların %19.6'sında üveit, %2.9'unda sedef öyküsü, %1'inde inflamatuvar barsak hastalığı, %39.2'sinde kalça tutulmu, %35.3'ünde çevre eklem tutulumu, %37.3'ünde ailede AS öyküsü, %8.8'inde ailede SpA öyküsü, %27.5'inde böbrek taşı varlığı vardı. Hastaların %58.8'i sigara içiyordu veya içmişti. Sigara içme süresi ortalama  $19.2 \pm 9.9$  yıl (2-48) idi. Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama  $25.12 \pm 5.17$  (15.58-50) idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların demografik özellikleri.

	N	%
Başlangıçta travma	14	13.7
Üveit varlığı	20	19.6
Sedef varlığı	3	2.9
İBH	1	1
Kalça tutulumu	40	39.2
Çevre eklem tutulumu	36	35.3
HLA-B27 (+)	88	86.3
Ailede AS öyküsü	38	37.3
Ailede SpA öyküsü	9	8.8
Böbrek taşı varlığı	28	27.5
Sigara içimi	60	58.8

102 hastanın 88'inde (%86) HLA-B27 pozitif saptandı (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4.** HLA B27 pozitif ve negatif hastalar.

Akut faz yanıtlarından ESH ortalaması  $31.60 \pm 23.38$  mm/saat (1-112) ve CRP  $2.326 \pm 2.643$  mg/dl (0.100-13.300) idi.

Hastaların %40.2'si işçi, %77.5'i evli, %36.3'ü ilkokul mezunu idi ve

%42.2'si etkin olarak çalışıyordu. Hastaların sosyal statüleri, medeni durumları, eğitim düzeyleri ve mesleki aktiviteleri tablo 4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.**Hastaların sosyal statü, medeni durum, eğitim düzeyleri ve mesleki aktiviteleri.

	N	%
<b>SOSYAL STATÜ</b>		
İşveren	4	3.9
Devlet memuru	23	22.5
Akademisyen	5	4.9
İşçi	41	40.2
İşsiz	29	28.4
<b>MEDENİ DURUM</b>		
Evli	79	77.5
Bekar	22	21.6
Boşanmış	1	1
<b>EĞİTİM</b>		
İlkokul mezunu	37	36.3
Ortaokul mezunu	12	11.8
Lise mezunu	30	29.4
Üniversite mezunu	23	22.5
<b>MESLEKSEL AKTİVİTE</b>		
Etkin	43	42.2
Sedanter	50	49
Elle yapılan iş	9	8.8

Hastalığın ilk başlangıç semptomu en sık %53.9 ile bel ağrısı iken bunu

sırasıyla %29.4 ile kalça ağrısı, %14.7 ile çevresel artrit, %2 ile üveit izliyordu. Üveitlerin %95'i (19) anterior ve %5'i (1) posterior üveit şeklinde idi.

Sabah tutukluğu ortalama  $39.81 \pm 42.01$  dakika (0-240) idi. %42.2 hasta hastalıklarının herhangi bir döneminde fizik tedavi almıştı. Hastaların %67.6'sı hiç egzersiz yapmıyordu. Egzersiz alışkanlıkları tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** AS'li hastaların egzersiz sıklığı.

<b>EGZERSİZ SIKLIĞI</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hiç yok</b>	69	67.6
<b>Haftada 2 saatten az</b>	28	27.5
<b>2-4 saat/hafta</b>	4	3.9
<b>5-9 saat/hafta</b>	1	1.0
<b>Haftada 10 saatten fazla</b>	0	0
<b>TOPLAM</b>	102	100

AS'ye eşlik eden hastalıklardan 11 (% 10) hastada hipertansiyon, 1 (%1) hastada diabetes mellitus, 3 (%3) hastada hipotiroidi, 3 (%3) hastada sekonder amiloidoz saptandı. Amiloidoz saptanan 3 hastanın birinde amiloidoz hastalığın 9. yılında saptandı ve FMF gen mutasyonu M694V heterozigot pozitif, diğerinde 21. yılında saptandı ve FMF gen mutasyonu negatif idi ve son hastada 25. yılında amiloidoz saptandı ve M694V heterozigot pozitif idi. Hiçbirinde FMF kliniği yoktu. AS'li hastaların %22.5'i yılda en az 1 kez, %27.5'i 1-3/yıl, %35.3'ü 3-5/yıl, %14.7'si >5/yıl sıklıkta takiplere gelmekteydi.

Tedavi açısından değerlendirildiğinde hastaların %95.1'i ilaç kullanırken ilaç uyumu %91.2 idi. Bu hastaların %91.2'si NSAİİ, %38.2'si MTX, %71.6'sı SSZ ve %16.7'si antiTNF- $\alpha$  ajan kullanıyordu.

#### **4.2.Metrolojik İndeksler, Fonksiyonel İndeks ve Hastalık Aktivite İndeksi**

Hastaların metrolojik indekslerinden modifiye Schober testi ortalama  $12.94 \pm 1.97$  cm, el yer mesafesi  $18.02 \pm 14.52$  cm, lateral fleksiyon  $9.21 \pm 5.15$  cm, ense duvar uzaklığı  $4.93 \pm 6.36$  cm ve göğüs genişlemesi  $2.30 \pm 1.17$  cm olarak

saptandı. Metrolojik indeksler tablo 4.5’de verilmiştir.

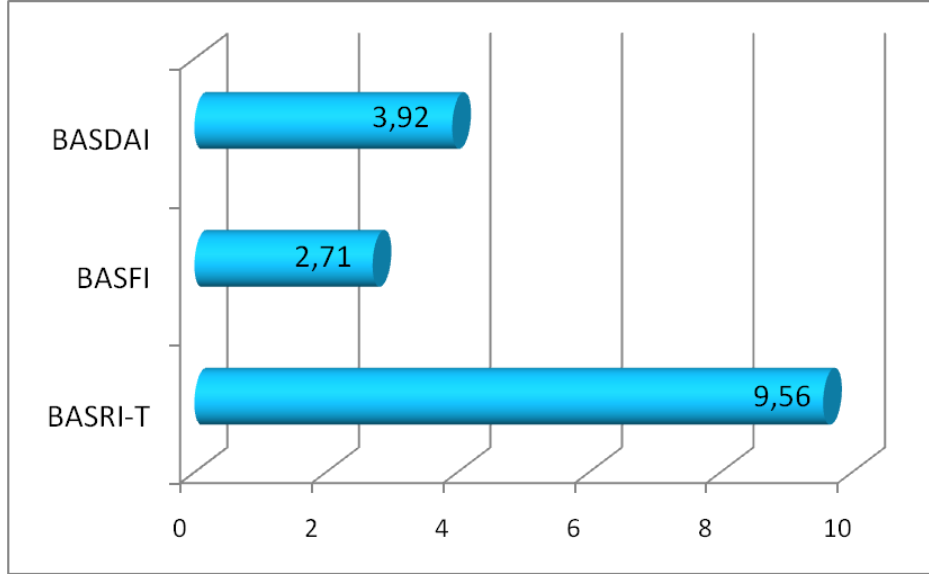
**Tablo 4.5.** Metrolojik indeksler.

	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Minimum-maksimum</b>
<b>Modifiye Schober testi (cm)</b>	12.94±1.97	10.0-19.0
<b>El-yer mesafesi (cm)</b>	18.02±14.52	0.0-53.0
<b>Lateral fleksiyon farkı (cm)</b>	9.21±5.15	1.0-25.0
<b>Ense-duvar uzaklığı (cm)</b>	4.93±6.36	0.0-26.0
<b>Göğüs genişlemesi (cm)</b>	2.30±1.17	0.5-5.0

BASFI ortalaması 2.71±2.25 ve BASDAI ise 3.92±2.10 olarak bulundu. Radyolojik indekslerin ortalamaları; BASRI-Sİ 3.12±0.87, BASRI-v (lomber+servikal) 5.03±2.48, BASRI-S (toplam vertebra+SI) 8.11±3.12, BASRI-k 1.45±1.34 ve BASRI-T 9.56±4.03 idi. Ortalamalar tablo 4.6’da ve şekil 4.5’de verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Fonksiyonel, hastalık aktivitesi indeksi ve radyolojik indeksler.

	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Minimum-maksimum</b>
<b>BASFI</b>	2.71±2.25	0.0-8.6
<b>BASDAI</b>	3.92±2.10	0.45-8.62
<b>BASRI-SI</b>	3.12±0.87	1.0-4.0
<b>BASRI-v</b>	5.03±2.48	0.0-8.0
<b>BASRI-S</b>	8.11±3.12	2.0-12.0
<b>BASRI-k</b>	1.45±1.34	0.0-4.0
<b>BASRI-T</b>	9.56±4.03	2.0-16.0



**Şekil 4.5.** BASRI-T, BASFI ve BASDAI ortalamaları.

#### **4.3.AS'li Hastaların Cinsiyete Göre Değerlendirmeleri**

Cinsiyet açısından bakıldığında yaş, tanı yaşı, hastalık süresi, tanıda gecikme, hastalık başlama yaşı, sabah tutukluğunun süresi, üveit sıklığı, çevre eklem tutulumu, HLA-B27 pozitifliği, böbrek taşı varlığı, ESH, CRP düzeyleri, BASDAI, BASFI lateral fleksiyon ve göğüs genişlemesi her iki cinste de benzer şekildeydi. Ancak sigara içimi erkeklerde daha fazla idi ( $p=0.000$ ). Kadınlar erkeklerden daha kilolu idi ( $p=0.008$ ). Kalça tutulumu erkeklerde daha fazla idi ( $p=0.017$ ). Metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, el yer mesafesi, ense duvar uzaklığı erkeklerde daha kötü idi (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.001$ ). Tüm radyolojik indeksler erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla BASRI-Sİ  $p=0.000$ , BASRI-v  $p=0.000$ , BASRI-S  $p=0.000$ , BASRI-k  $p=0.004$ , BASRI-T  $p=0.000$ ). Cinsiyetler arası karşılaştırma verileri tablo 4.7'de verilmiştir.



**Tablo 4.7.** Cinsiyete göre klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin karşılaştırılması.

	Toplam	Kadın (n=36) (%)	Erkek (n=66) (%)	P değeri
Yaş	40.12±11.56	40.58±12.16	39.86±11.30	0.771
Tanı Yaşı	32.16±11.96	33.67±12.84	31.33±11.48	0.503
Hastalık süresi (yıl)	16.15±10.62	16.00±12.13	16.23±9.80	0.558
Tanıda gecikme (yıl)	8.60±9.67	9.17±11.44	8.30±8.63	0.852
Hastalık başlama yaşı (yıl)	23.92±8.24	24.81±7.87	23.44±8.46	0.418
Sabah tutukluğu (dakika)	39.81±42.01	41.80±42.29	38.72±42.15	0.760
Üveit	20 (%19.6)	8 (%22.2)	12 (18.1)	0.818
Sedef	3(%2.9)	2 (%0.5)	1 (%0.15)	0.284
İBH	1 (%1)	0	1 (%0.15)	0.458
Kalça tutulumu	40 (%39.2)	8 (%22.2)	32 (%48.5)	<b>0.017</b>
Çevre eklem tutulumu	36 (%35.3)	16 (%44.4)	20 (%30.3)	0.226
HLA-B27 Pozitifliği	88 (%86.3)	34 (%94.4)	54 (%81.8)	0.130
Ailede AS öyküsü	38 (%37.3)	17 (%47.2)	21 (%31.8)	0.186
Böbrek taşı varlığı	28 (%27.5)	7 (%19.4)	21 (%31.8)	0.269
Sigara içimi	60 (%58.8)	12 (%33.3)	48 (%72.7)	<b>0.000</b>
Fizik tedavi uygulanması	43 (%42.2)	19 (%52.7)	24 (%25.7)	0.163
İlaç uyumu	93 (%91.2)	34 (%94.4)	59 (%89.3)	0.621
İlaç alan	97 (%95.1)	36 (%100)	61 (%92.4)	0.158
ESH (mm/saat)	31.60±23.38	33.75±21.99	30.42±24.18	0.292
CRP (md/dl)	2.326±2.643	1.594±1.484	2.725±3.035	0.068
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.12±5.17	27.22±6.41	23.98±3.96	<b>0.008</b>
BASDAI	3.92±2.10	4.23±2.23	3.75±2.03	0.376
BASFI	2.71±2.25	2.62±2.03	2.77±2.38	0.966
BASRI-SI	3.12±0.87	2.67±0.82	3.36±0.79	<b>0.000</b>
BASRI-v	5.03±2.48	3.81±2.42	5.70±2.27	<b>0.000</b>
BASRI-S	8.11±3.12	6.47±2.88	9.00±2.89	<b>0.000</b>
BASRI-k	1.45±1.34	0.94±1.14	1.73±1.37	<b>0.004</b>
BASRI-T	9.56±4.03	7.42±3.58	10.73±3.79	<b>0.000</b>
Modifiye Schober testi (cm)	12.94±1.97	13.39±1.76	12.69±2.05	<b>0.045</b>
El yer mesafesi (cm)	18.02±14.52	13.52±15.03	20.48±13.73	<b>0.014</b>
Lateral fleksiyon (cm)	9.21±5.15	9.72±4.45	8.93±5.51	0.240
Ense duvar uzaklığı (cm)	4.93±6.36	2.27±4.35	6.37±6.83	<b>0.001</b>
Göğüs genişlemesi (cm)	2.30±1.17	2.56±1.09	2.16±1.20	0.058

Şüpheden dolayı toraks BT çekilen 2 hastanın birinde apikal fibrozis saptandı. Kardiyak üfürümü olan 6 hastanın yapılan ekokardiyografisinde minimal-hafif aort yetmezliği saptandı.

#### 4.4. BASFI Sonlanım Noktasına Göre Korelasyonlar

Hastalığın sonlanım noktalarından biri olan BASFI tüm verilerle kıyaslandı. Yapılan korelasyon analizlerinde kadın ve erkekler arasında fonksiyonel sonlanım açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.966$ ). Başlangıçta travma öyküsü olanlar, fizik tedavi almış olanlar, üveit geçirenler, HLAB-27 varlığı, ailede AS varlığı ile BASFI arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0.808$ ,  $p=0.371$ ,  $p=0.171$ ,  $p=0.054$ ,  $p=0.640$ ). Yine böbrek taşı ve sigara ile BASFI arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0.164$ ,  $p=0.778$ ). Kalça tutulumu olanlarda BASFI istatistiksel olarak anlamlı derecede olacak şekilde daha kötü idi ( $p=0.000$ ) (Tablo 4.8).

Yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme, takip sıklığı, hastalığın ilk semptomu, sigara süresi, egzersiz sıklığı, eğitim durumu, VKİ ile BASFI arasında korelasyon saptanmadı. Hastalık başlama zamanı ile BASFI arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.21$ ,  $p=0.03$ ). Hastalık süresi uzun olanlarda BASFI daha yüksek saptandı ( $r=0.37$ ,  $p=0.000$ ). BASFI değeri yüksek olanlarda sabah tutukluğu daha uzundu ( $r=0.40$ ,  $p=0.000$ ).

Sosyal statünün azaldığı hastalarda BASFI daha ağır idi ( $r=0.22$ ,  $p=0.02$ ). Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP ile BASFI arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.21$   $p=0.03$ ,  $r=0.34$   $p=0.000$ ).

BASFI ile metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, lateral fleksiyon ve göğüs genişlemesi ile negatif korelasyon saptanırken el yer mesafesi ve ense duvar uzaklığı ile pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0.51$   $p=0.000$ ,  $r=-0.31$   $p=0.001$ ,  $r=-0.40$   $p=0.000$ ,  $r=0.42$   $p=0.000$ ,  $r=0.45$   $p=0.000$ ).

BASFI ile radyolojik hasar indekslerinden BASRI-Sİ, BASRI-v, BASRI-k ve BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.35$   $p=0.000$ ,  $r=0.40$   $p=0.000$ ,  $r=0.48$   $p=0.000$ ,  $r=0.46$   $p=0.000$ ). Fonksiyonel olarak kötü olanlarda BASDAI daha yüksek idi ( $r=0.69$ ,  $p=0.000$ ).

**Tablo 4.8.** BASFI ve bazı verilerle arasındaki korelasyonlar\*.

	N	BASFI Ortalama±SD	P değeri
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	36	2.62±2.03	0.966
<b>Erkek</b>	66	2.77±2.38	
<b>Başlangıç travma</b>			
<b>Var</b>	14	2.50±1.97	0.808
<b>Yok</b>	88	2.75±2.30	
<b>Fizik tedavi</b>			
<b>Alan</b>	43	2.96±2.37	0.371
<b>Almayan</b>	59	2.54±2.17	
<b>Üveit</b>			
<b>Var</b>	20	3.13±2.05	0.179
<b>Yok</b>	82	2.61±2.30	
<b>Kalça tutulumu</b>			
<b>Var</b>	40	3.99±2.38	<b>0.000</b>
<b>Yok</b>	62	1.89±1.74	
<b>HLAB-27</b>			
<b>Pozitif</b>	88	2.53±2.17	0.054
<b>Negatif</b>	14	3.84±2.50	
<b>Ailede AS</b>			
<b>Var</b>	38	2.77±2.14	0.640
<b>Yok</b>	64	2.68±2.33	
<b>Böbrek taşı</b>			
<b>Var</b>	28	3.19±2.32	0.164
<b>Yok</b>	74	2.54±2.22	
<b>Sigara</b>			
<b>Var</b>	60	2.75±2.44	0.778
<b>Yok</b>	42	2.67±1.98	
<b>Çevre eklem tutulumu</b>			
<b>Var</b>	36	2.99±2.36	0.258
<b>Yok</b>	66	1.82±2.18	

\*Mann-Whitney U Testi

#### **4.5.BASRI-T Sonlanım Noktasına Göre Korelasyonlar**

Hastalığın sonlanım noktalarından bir diğeri olan BASRI-T tüm verilerle kıyaslandı. Yapılan korelasyon analizlerinde erkeklerde hasarın daha ağır olduğu saptandı (p=0.000). Başlangıçta travma öyküsü olanlar, fizik tedavi almış olanlar, üveit geçirenler, HLAB-27 varlığı, ailede AS varlığı ile BASRI-T arasında

korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0.286$ ,  $p=0.767$ ,  $p=0.069$ ,  $p=0.156$ ,  $p=0.994$  ). Yine sigara ile BASRI-T arasında korelasyon saptanmadı ( $p=0.225$ ). Böbrek taşı öyküsü ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.002$ ). Kalça tutulumu olanlarda BASRI-T istatistiksel olarak anlamlı derecede olacak şekilde daha kötü idi ( $p=0.000$ ) (Tablo 4.9).

Yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme, hastalık süresi, sigara içme süresi ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.52$   $p=0.000$ ,  $r=0.20$   $p=0.04$ ,  $r=0.42$   $p=0.000$ ,  $r=0.65$   $p=0.000$ ,  $r=0.40$   $p=0.001$ ) Daha az egzersiz yapanlarda BASRI-T daha yüksek idi ( $r=-0.20$ ,  $p=0.04$ ). Hastalık başlama zamanı, takip sıklığı, hastalığın ilk semptomu, sabah tutukluğu, sosyal statü, eğitim durumu, VKİ ile BASRI-T arasında korelasyon saptanmadı.

Akut faz reaktanlarından ESH ile korelasyon saptanmazken CRP ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.10$   $p=0.30$ ,  $r=0.31$   $p=0.001$ ). BASRI-T ile metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, lateral fleksiyon ve göğüs genişlemesi ile negatif korelasyon saptanırken el yer mesafesi ve ense duvar uzaklığı ile pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0.79$   $p=0.000$ ,  $r=-0.44$   $p=0.000$ ,  $r=-0.60$   $p=0.000$ ,  $r=0.48$   $p=0.000$ ,  $r=0.66$   $p=0.000$ ).

BASRI-T ile diğer radyolojik indekslerden BASRI-v, BASRI-k ve BASRI-Sİ arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.96$   $p=0.000$ ,  $r=0.76$   $p=0.000$ ,  $r=0.79$   $p=0.000$ ).

BASRI-T ile BASFI arasında pozitif korelasyon saptanırken BASDAI ile korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $r=0.46$   $p=0.000$ ,  $r=0.18$   $p=0.06$  ). (BASFI ve BASRI-T ile değişkenler arasındaki korelasyonlar tablo 4.10'da ve şekil 4.6'da verilmiştir).

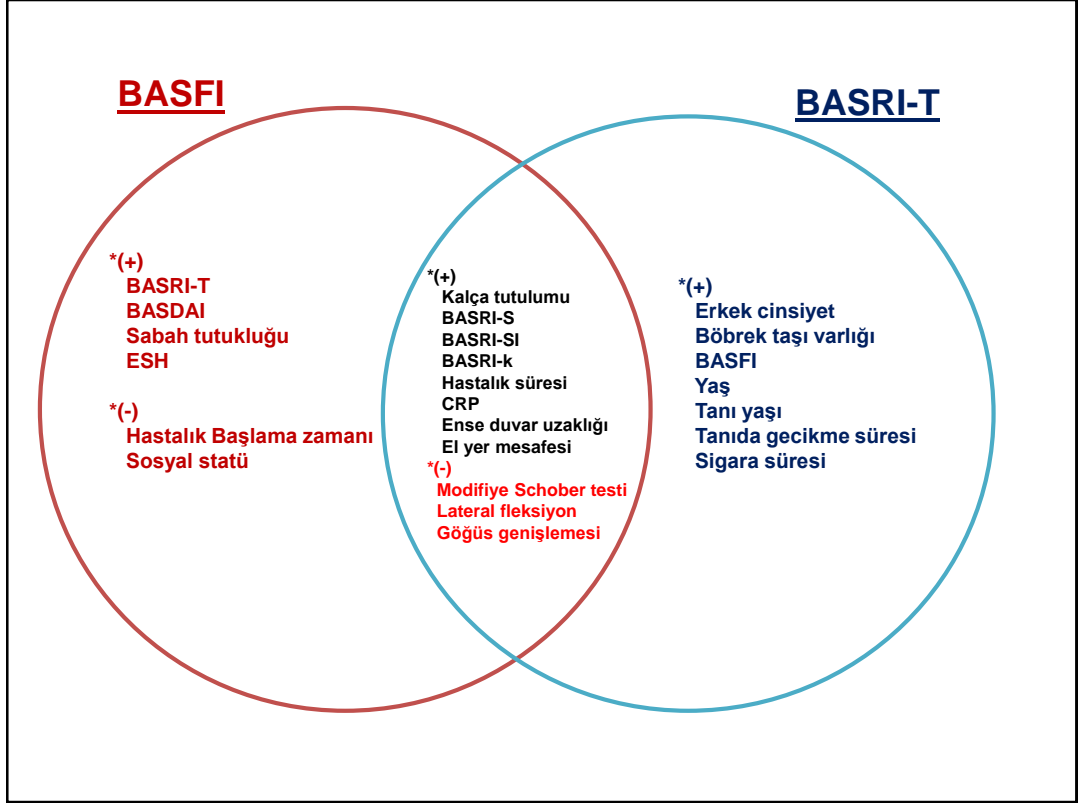
**Tablo 4.9.** BASRI-T ve bazı verilerle arasındaki korelasyonlar\*.

	<b>N</b>	<b>BASRI-T Ortalama±SD</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	36	7.42±3.58	<b>0.000</b>
<b>Erkek</b>	66	10.73±3.79	
<b>Başlangıç travma</b>			
<b>Var</b>	14	10.64±3.97	0.286
<b>Yok</b>	88	9.39±4.03	
<b>Fizik tedavi</b>			
<b>Alan</b>	43	9.70±4.16	0.767
<b>Almayan</b>	59	9.46±3.96	
<b>Üveit</b>			
<b>Var</b>	20	11.00±3.78	0.069
<b>Yok</b>	82	9.21±4.03	
<b>Kalça tutulumu</b>			
<b>Var</b>	40	12.95±2.92	<b>0.000</b>
<b>Yok</b>	62	7.37±3.00	
<b>HLAB-27</b>			
<b>Pozitif</b>	88	9.33±4.11	0.156
<b>Negatif</b>	14	11.00±3.23	
<b>Ailede AS</b>			
<b>Var</b>	38	9.58±4.01	0.994
<b>Yok</b>	64	9.55±4.07	
<b>Böbrek taşı</b>			
<b>Var</b>	28	11.54±3.84	<b>0.002</b>
<b>Yok</b>	74	8.81±3.86	
<b>Sigara</b>			
<b>Var</b>	60	9.98±3.70	0.225
<b>Yok</b>	42	8.95±4.42	
<b>Çevre eklem tutulumu</b>			
<b>Var</b>	36	9.69±4.43	0.776
<b>Yok</b>	66	9.48±3.82	

\*Mann-Whitney U Testi

**Tablo 4.10.** Hastalık sonlanımı ile ilgili Spearman korelasyonlar.

	BASRI-T	BASFI	BASRI-S	BASRI-k	BASDAI	ESH (mm/saat)	CRP (mg/dl)
BASRI-T	r=1	r=0.46 p=0.000	r=0.96 p=0.000	r=0.76 p=0.000	r=0.18 p=0.06	r=0.10 p=0.30	r=0.31 p=0.001
BASFI	r=0.46 p=0.000	r=1	r=0.40 p=0.000	r=0.48 p=0.000	r=0.69 p=0.000	r=0.21 p=0.034	r=0.34 p=0.000
BASRI-S	r=0.96 p=0.000	r=0.40 p=0.000	r=1	r=0.58 p=0.000	r=0.16 p=0.10	r=0.08 p=0.38	r=0.24 p=0.012
BASRI-Sİ	r=0.79 p=0.000	r=0.35 p=0.000	r=0.81 p=0.000	r=0.50 p=0.000	r=0.14 p=0.14	r=0.08 p=0.41	r=1
BASRI-k	r=0.76 p=0.000	r=0.48 p=0.000	r=0.58 p=0.000	r=1	r=0.23 p=0.02	r=0.06 p=0.508	r=0.34 p=0.000
BASDAI	r=0.18 p=0.06	r=0.69 p=0.000	r=0.16 p=0.10	r=0.23 p=0.02	r=1	r=0.08 p=0.40	r=0.11 p=0.24
YAŞ	r=0.52 p=0.000	r=0.17 p=0.07	r=0.58 p=0.000	r=0.22 p=0.02	r=0.05 p=0.59	r=0.08 p=0.39	r=-0.04 p=0.67
TANI YAŞI	r=0.20 p=0.04	r=-0.91 p=0.36	r=0.29 p=0.002	r=-0.78 p=0.43	r=-0.09 p=0.35	r=0.07 p=0.47	r=-0.14 p=0.16
HASTALIK SÜRESİ (yıl)	r=0.65 p=0.000	r=0.37 p=0.000	r=0.64 p=0.000	r=0.47 p=0.000	r=0.15 p=0.12	r=0.12 p=0.22	r=0.14 p=0.15
TANIDA GECİKME (yıl)	r=0.42 p=0.000	r=0.18 p=0.06	r=0.44 p=0.000	r=0.22 p=0.02	r=0.02 p=0.83	r=0.17 p=0.08	r=0.12 p=0.20
HASTALIK BAŞLAMA ZAMANI (yıl)	r=-0.11 p=0.23	r=-0.21 p=0.03	r=-0.02 p=0.80	r=-0.25 p=0.01	r=-0.14 p=0.14	r=-0.04 p=0.96	r=-0.22 p=0.026
TAKİP SIKLIĞI	r=-0.14 p=0.14	r=-0.00 p=0.97	r=-0.13 p=0.17	r=-0.12 p=0.20	r=0.00 p=0.99	r=-0.02 p=0.81	r=0.01 p=0.91
İLK BAŞLAMA YERİ (ilk semptom)	r=0.11 p=0.27	r=0.08 p=0.37	r=0.18 p=0.06	r=-0.06 p=0.53	r=0.02 p=0.79	r=-0.04 p=0.69	r=-0.15 p=0.12
SİGARA SÜRESİ	r=0.40 p=0.001	r=-0.23 p=0.86	r=0.45 p=0.000	r=0.17 p=0.17	r=-0.18 p=0.18	r=-0.14 p=0.91	r=-0.05 p=0.68
EGZERSİZ SIKLIĞI	r=-0.20 p=0.04	r=-0.12 p=0.20	r=-0.14 p=0.14	r=-0.27 p=0.005	r=-0.87 p=0.38	r=-0.74 p=0.45	r=-0.13 p=0.16
SABAHA TUTUKLUĞU (saat)	r=-0.65 p=0.51	r=0.40 p=0.000	r=-0.09 p=0.32	r=0.05 p=0.59	r=0.47 p=0.000	r=0.16 p=0.91	r=0.09 p=0.33
SOSYAL STATÜ	r=-0.09 p=0.93	r=0.22 p=0.02	r=-0.03 p=0.74	r=0.05 p=0.58	r=0.26 p=0.007	r=0.10 p=0.31	r=0.12 p=0.21
EĞİTİM DURUMU	r=-0.17 p=0.07	r=-0.16 p=0.09	r=-0.21 p=0.03	r=-0.05 p=0.58	r=-0.23 p=0.024	r=-0.02 p=0.83	r=-0.10 p=0.31
ESH (mm/saat)	r=0.10 p=0.30	r=0.21 p=0.03	r=0.08 p=0.38	r=0.06 p=0.508	r=0.08 p=0.40	r=1	r=0.68 p=0.000
CRP (mg/dl)	r=0.31 p=0.001	r=0.34 p=0.000	r=0.24 p=0.012	r=0.34 p=0.000	r=0.11 p=0.24	r=0.68 p=0.000	r=1
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	r=0.05 p=0.58	r=0.04 p=0.64	r=0.14 p=0.14	r=-0.18 p=0.057	r=0.06 p=0.53	r=0.04 p=0.68	r=-0.67 p=0.50
Modifiye SCHOBER testi (cm)	r=-0.79 p=0.000	r=-0.51 p=0.000	r=-0.78 p=0.000	r=-0.55 p=0.000	r=-0.26 p=0.007	r=-0.18 p=0.06	r=-0.28 p=0.004
EL-YER MESAFESİ (cm)	r=0.48 p=0.000	r=0.42 p=0.000	r=0.41 p=0.000	r=0.46 p=0.000	r=0.16 p=0.09	r=0.09 p=0.34	r=0.34 p=0.000
LATERAL FLEKSİYON (cm)	r=-0.44 p=0.000	r=-0.31 p=0.001	r=-0.49 p=0.000	r=-0.37 p=0.000	r=-0.14 p=0.13	r=-0.05 p=0.60	r=-0.15 p=0.13
ENSE DUVAR UZAKLIĞI (cm)	r=0.66 p=0.000	r=0.45 p=0.000	r=0.68 p=0.000	r=0.41 p=0.000	r=0.21 p=0.032	r=0.05 p=0.61	r=0.14 p=0.15
GÖĞÜS GENİŞLEMESİ (cm)	r=-0.60 p=0.000	r=-0.40 p=0.000	r=-0.62 p=0.000	r=-0.40 p=0.000	r=-0.17 p=0.07	r=-0.17 p=0.07	r=-0.31 p=0.001



Şekil 4.6. BASFI ve BASRI-T ile ilişkili pozitif ve negatif korelasyonlar.

#### 4.6.Böbrek Taşı Varlığına Göre Değerlendirme

Böbrek taşı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme arasında fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.824$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.200$ ). Böbrek taşı olan hasta grubunda hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ( $19.50\pm 9.65$  vs.  $14.89\pm 10.75$ ,  $p=0.020$ ). Böbrek taşı olanlarda hastalık daha erken yaşlarda başlamıştı ( $21.04\pm 6.13$  vs.  $25.01\pm 8.70$ ,  $p=0.029$ ). Böbrek taşı olan grupta tüm radyolojik indeksler daha yüksek idi (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Böbrek taşı olan ve olmayan gruplar arası değerlendirme.

	<b>Böbrek Taşı Olan (n=28)</b>	<b>Böbrek Taşı Olmayan (n=74)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	40.54±8.86	39.96±12.48	0.824
<b>Hastalık süresi</b>	19.50±9.65	14.89±10.75	<b>0.020</b>
<b>Tanı yaşı</b>	31.14±10.43	32.54±12.54	0.819
<b>Tanıda gecikme</b>	10.07±10.25	8.05±9.45	0.200
<b>Başlama zamanı</b>	21.04±6.13	25.01±8.70	<b>0.029</b>
<b>BASDAI</b>	4.08±2.47	3.86±1.96	0.725
<b>BASFI</b>	3.19±2.32	2.54±2.22	0.164
<b>BASRI-SI</b>	3.50±0.74	2.97±0.87	<b>0.005</b>
<b>BASRI-v</b>	6.14±2.03	4.61±2.52	<b>0.004</b>
<b>BASRI-S</b>	9.64±2.62	7.53±3.11	<b>0.001</b>
<b>BASRI-k</b>	1.89±1.44	1.28±1.27	<b>0.047</b>
<b>BASRI-T</b>	11.54±3.84	8.81±3.86	<b>0.002</b>

Tüm korelasyon analizleri sonrasında BASFI ve BASRI-T sonlanım noktaları için bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla stepwise yöntemine göre çoklu linner regresyon analizi yapıldı. BASFI için en önemli değişkenler BASDAI, BASRI-T, ve el yer mesafesi, hastalık başlama zamanı iken BASRI-T için ise BASRI-S, kalça tutulumu, el yer mesafesi ve CRP idi (Tablo 4.12).



**Tablo 4.12.** Stepwise yöntemine göre multiple lineer regresyon analizi ile AS prognozu için bağımsız belirleyici faktörler.

	<b>Intercept</b>	<b>CI</b>	<b>p</b>
<b>BASRI-Total</b>	<b>3.9</b>	<b>3.19-4.64</b>	<b>0.000</b>
<b>BASRI-S</b>	<b>+1.042</b>	<b>0.997-1.087</b>	<b>0.000</b>
<b>Kalça tutulumu</b>	<b>-2.014</b>	<b>-2.295—1.733</b>	<b>0.000</b>
<b>El yer mesafesi</b>	<b>+0.016</b>	<b>0.007-0.025</b>	<b>0.001</b>
<b>CRP</b>	<b>+0.062</b>	<b>0.016-0.108</b>	<b>0.009</b>
<b>BASFI</b>	<b>-0.654</b>	<b>-1.935-0.627</b>	<b>0.313</b>
<b>BASDAI</b>	<b>+0.596</b>	<b>0.456-0.735</b>	<b>0.000</b>
<b>BASRI-T</b>	<b>+0.149</b>	<b>0.067-0.230</b>	<b>0.001</b>
<b>El yer mesafesi</b>	<b>+0.030</b>	<b>0.007-0.053</b>	<b>0.010</b>
<b>Başlama zamanı</b>	<b>-0.039</b>	<b>-0.074—0.004</b>	<b>0.031</b>

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı AS'li hastalarda hastalık sonlanımı üzerine etkili olan faktörleri belirlemek ve bunları bu konudaki literatür bilgileri ile kıyaslayarak Türk AS hastalarında farklılık olup olmadığını saptamaktır. Çalışmamızın özgünlüğü daha önce böyle bir prognoz çalışmasının Türk AS hastalarında yapılmamış olması ve literatürde değerlendirilmemiş (böbrek taşı varlığı gibi) bazı değişkenleri değerlendirmiş olmamızdır.

AS karakteristik olarak aksiyel iskelet ve periferik eklemleri tutan kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Bir hastalığın prognozunu tanımlarken veya sonlanımından bahsederken özellikle kronik inflamatuvar artritlerde en önemli şey yapısal hasar ve fonksiyonel kısıtlanmadır. Yapısal hasarın bir göstergesi olan radyolojik hasarın değerlendirilmesi AS'de RA'dan daha karışıktır, çünkü AS'nin yapısal hasar oluşturması için uzun bir süre geçmesi gereklidir. Hastalık sonlanımı; hastalık aktivitesi, yapısal hasar ve fonksiyonel yetersizlik olarak ayrılabilir (84). AS'de sonlanım, aslında yapısal hasarlanma ve fonksiyonel kısıtlanmanın kombinasyonu olan spinal hareketlerde kısıtlılıktır. AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu, prognozunu ve tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. Dolayısıyla hastalık sonlanımını değerlendirmede çeşitli fonksiyonel indeksler (HAQ-S, DFI, BASFI) ve radyolojik indeksler (BASRI, mSASSS) kullanılmaktadır (85). Biz, AS hastalarında hastalık sonlanımı üzerindeki belirleyici faktörleri belirleyebilmek için sonlanım noktası olarak BASFI ve BASRI'yi kullandık. İkincil olarak ise BASDAI ve diğer klinik belirleyicileri değerlendirdik.

AS'nin doğal seyrini tanımlamak hastalığın heterojen olması, yavaş seyretmesi ve uzun takip süresi gerektirmesi nedeni ile zordur. Ayrıca hastalık seyrinde bireysel farklılıklar olmaktadır. Özellikle hastalığın ilk 10 yılı da çok önemlidir ve bu süre belirleyici rol oynar (86,87). Doğru bir şekilde hasarı veya prognozu belirlemek için bu süreç geçmelidir. Bizim hastalarımızın ortalama hastalık süreleri 16 yıl idi ve bu süre de prognozu belirleyebilmek için yeterli görünmektedir.

Literatüre benzer şekilde hastalık daha çok erkeklerde görülürken hastalık başlama zamanı (23.9 yaş) ve tanı yaşı (32.1 yaş) da benzer şekilde idi. (87).

Birçok çalışma klinik faktörlerin hastalık üzerine etkisini araştırırken birçoğu

da sosyoekonomik faktörleri de değerlendirmiştir (2,3,74,87-93) Biz de çalışmamızda artiküler, ekstarartiküler klinik bulgular yanında sosyoekonomik faktörlerin de hastalık prognozu üzerine etkisini araştırdık.

Cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşı net olan bazı prognostik belirteçlerdir. Erkek cinsiyet ve erken yaşta başlangıç kötü prognozla ilişkilidir (2,3,94). Biz de çalışmamızda erkeklerde hasarın daha ağır olduğunu saptadık. Yine erken hastalık başlangıcı olanlarda radyolojik hasar daha kötü idi. Hastalığın erken dönemindeki objektif bulguların az olması ve sakroiliitin erken dönemde tanınmaması nedeniyle tanıda gecikmeler olmaktadır. Bu süre cinsler arası da farklılıklar gösterir ve ortalama 8-9 yıldır (87). Hastalarımızda literatüre benzer şekilde tanıda gecikme süresi 8.6 yıl idi ve bu hastalarda prognoz daha kötü idi. Özellikle sakroiliitin erken evrelerinde direkt radyografi ile inflamasyonun kanıtlarını görmek mümkün olmayabilir. Sakroiliit, klinik bulguları baskın olan hastalarda şüpheli veya normal sakroiliak eklem direkt radyografi bulguları olsa da MRI gecikmeden kullanılmalıdır. Ayrıca tanıda gecikmeler olmaması için daha objektif tanı kriterleri geliştirilmelidir. Hastalık süresi arttıkça doğal olarak hasarın artması beklenmektedir. Hastalarımızda hastalık süresi uzun olanlarda ve ileri yaşta olanlarda sonlanım daha kötü idi.

Cinsiyet hastalıkta farklılıklar yaratmaktadır. Kadınlarda AS genelde daha hafif seyreder ve daha geç yaşlarda başlar, daha geç tanı alırlar (77). Sadece yaşla ilişkili değil hastalık seyri açısından da farklılıklar vardır. Kadınlarda servikal tutulum ve periferik artrit daha sık görülür. Kadınlarda radyografik spinal hasar daha düşük bulunurken fonksiyonel kısıtlılık daha fazla saptanmıştır (77). Literatüre benzer şekilde kadın hastalarımızda tüm radyolojik indekslerde daha hafif bir seyir varken ilaç uyumu, egzersiz sıklığı, periferik eklem tutulum sıklığının benzer olmasına karşılık literatürün tersine fonksiyonel kısıtlılıkta bir fark bulamadık. Klinik bulgulardan her iki cins arası farklılık yok iken sadece klinik kalça tutulumu erkeklerde daha fazla idi.

AS'de prognozun en önemli belirleyicileri erken dönemde kalça tutulumu veya bir çalışmaya göre erken-geç farketmekzisin kalça tutulumunun varlığıdır (74,90). Hastalarımızda kalça tutulumu olanlarda hem radyolojik hem de fonksiyonel sonlanım daha kötü bulundu ve yaptığımız stepwise yöntemine göre çoklu regresyon analizinde kötü prognoz üzerine etkili olan en önemli bağımsız belirteçlerden biri idi.

Amor ve arkadaşları prognoz üzerine etkili olan 7 faktör (kalça tutulumu, ESH>30 mm/saat olması, NSAİİ'lara yanıtızlık, lomber hareketlerin kısıtlılığı, el veya ayakta sosis parmak, oligoartrit ve başlangıç yaşının 16 yaş ve altında olması) belirlemişler ve bu faktörlerden ilk 2 yıl içinde 7'si de yoksa iyi prognoz, 3 faktör veya tek başına kalça tutulumu varsa kötü prognozu gösterdiğini belirtmişlerdir (74). Bu çalışma ile birlikte çalışmamızı karşılaştırdığımızda AS'li Türk hastalarda da en önemli belirleyicilerden biri erken veya geç olduğuna bakılmaksızın kalça tutulumu varlığıdır. Kalça tutulumu varlığında hastanın hastalık yaşı ne olursa olsun agresif tedavi düşünölmelidir.

Ekstraartiköler bulgular ağışından baktığımızda ise diğer bazı çalışmaların aksine periferik artrit ile şiddetli sonlanım arasında bir ilişki yoktu (74,87). Sedef varlığı ve İBH ile AS kötü sonlanımı arasında ilişki bulan çalışmanın aksine biz Doran ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ilişki bulamadık (75,2). Yine literatürün aksine üveit ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptayamadık (94).

Literatürde daha önce değerlendirilmemiş olan böbrek taşı varlığını ve prognoza etkisini de araştırdık. Korkmaz ve arkadaşları tarafından AS'de artmış böbrek taşı varlığı çalışmasından da yola çıkarak radyolojik veya fonksiyonel sonlanım ile ilişkisini değerlendirdik (59). Böbrek taşı olanlarda radyolojik hasar daha ağır idi. Ancak daha detaylı analizde iki grup arasında yaş, tanı yaşı ve tanıda gecikme arasında bir fark saptamamamıza rağmen böbrek taşı olanlarda hastalık süresini daha uzun bulduk. Taş varlığı hastalık süresinin daha uzun olmasıyla açıklanabilir. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği gibi AS'de böbrek taşı sıklığının artması hareketsizlik ve artmış yangısal sitokinlerin neden olduğu hiperkalsiüriye bağlı olabilir (59). Bu durumda böbrek taşı varlığının prognozu belirlemede bir faktör olduğunu söyleyebilmek mümkün gibi görünmemektedir. Belki de böbrek taşının varlığından ziyade ortaya çıktığı dönemi tespit edebilmek mümkün olsaydı bu konuda daha kolay ve net bir yorum yapılabilirdi.

Hastalık üzerine sadece genetik faktörlerin etkisi yoktur. Çevresel faktörlerin özellikle sosyoekonomik durum ve yaşam tarzı önemli faktörlerden biridir ve hastalık sonlanımı üzerine etkileri araştırılmıştır (2,3,74,87-93). Özellikle araştırılan faktörlerden birisi sigara kullanımüdür ve bizim de hastalarımızın yarısından fazlası,

erkekler kadınlardan daha fazla olmak üzere sigara içiyordu. Önceki çalışmalarda sigara içimi AS'de kötü klinik, fonksiyonel ve radyolojik sonlanımla ilişkili bulunmuştur (2,96). Biz de sigara içme süresi ile radyolojik hasar arasındaki kanıtı doğruladık. Ancak klinik ve fonksiyonel kötü sonlanım açısından bir ilişki bulamadık. Sigara ile hastalık arasındaki bu ilişki değerlendirildiğinde sigara içen AS'li hastalar sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirilmelidir ve bu durum tedavinin bir parçası olarak hekimler tarafından benimsenmelidir. Mesleki durum ve sosyoekonomik faktörlerin de AS sonlanımını etkilediği bulunmuştur. İşsizlerde fonksiyonlar daha fazla kısıtlanmış, eğitim durumu iyi olanlarda hastalık daha iyi seyirli iken ağır iş yapanlarda daha kötü olarak bulunmuştur (87,92). Yine yüksek sosyoekonomik statüye sahip olanlarda prognoz daha iyi bulunmuştur (3). Biz de hastalarımızın sosyoekonomik durum, eğitim durumu ve mesleki aktivitelerini değerlendirdik ve Doran ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde radyolojik hasarla bir ilişki bulamadık (2). Sadece sosyal statüsü düşük olanlarda fonksiyonel kısıtlılığı daha kötü bulduk.

AS'ye duyarlılıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinen bir gerçektir ve AS ile HLA-B27 arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HLA-B27 sadece tanıda kullanılabilir, hastalık şiddetini belirlemede yeri yoktur. İnflamasyon göstergelerinden ESH ve CRP diğer inflamatuvar artritlerde olduğu gibi kullanılabilir, ancak RA'da olduğu gibi çok kullanışlı belirteçler olarak kabul edilmezler. ASAS tarafından hastalık izleminde kullanılması önerilen akut faz reaktanı ESH'dir. Amor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da ESH önemli bir belirteç olarak saptanmıştır (74). Biz çalışmamızda hem fonksiyonel hem de radyolojik kötü sonlanımla CRP arasında ilişki bulmuşken ESH'yi sadece fonksiyonel sonlanımla ilişkili bulduk. Çoklu regresyon analizine göre CRP yüksekliğini radyolojik hasar veya kötü prognozla ilişkisi olan en önemli ikinci bağımsız belirteç olarak bulduk. Belki de Türk AS hastalarında CRP de ESH kadar değerli olabilir. CRP'nin kötü prognoz belirleyicisi olduğunu daha rahat söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

AS'de ağrıyı azaltmak yanında fonksiyonel yapının korunması da esastır. Çünkü hastalık önemli derecede sakatlıklara neden olabilir. Fonksiyonel yetersizlik ile ilgili Ward tarafından yapılan iki çalışma vardır. Biri 5 yıllık diğeri 20 yıllık AS

hastalarında yapılmıştır. İlk çalışmada ileri yaş, sigara içilmesi, sosyal durum ve bel egzersizlerini içeren 4 faktör fonksiyonel yetersizliğin belirleyicisi olarak bulunmuşken, diğer çalışmada ise hastanın eğitim durumu, komorbidite, sigara kullanımı ve aile hikayesi uzun dönem fonksiyonel sonlanımda etkili faktörler olarak bulunmuştur (91,92). Biz de çalışmamızda hastalık aktivitesi (BASDAI), ESH, CRP, sosyal statü, kalça tutulumu, BASRI ve tüm metrolojik indeksleri, fonksiyonel sonlanıma etkili önemli belirteçler olarak bulduk.

AS'de görüntüleme yapısal hasarı belirleyebilmek için her hastada yapılmalıdır. Radyolojik hasar üzerine en etkili faktörler erkek cinsiyet, hastalık süresi ve üveit olarak saptanmıştır. Spinal hasar üzerine ise bu 3 faktöre ilave kalça tutulumu etkili bulunmuştur (2). Biz radyolojik kötü sonlanım üzerine etkili faktörler olarak sigara içme süresi, egzersiz sıklığı, tanıda gecikme, ileri yaş, hastalık süresi, BASFI, kalça tutulumu, CRP, böbrek taşı varlığı ve kötü spinal mobilite ölçümlerini bulduk. Bunlar arasında erkek cinsiyet ve kalça tutulumu en önemli bağımsız belirleyici faktörlerdi.

AS'de mortalite ile ilgili fazla çalışma yoktur. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada AS'li hastalar için ölme riski; yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AS'li hastalarda riskin %50 arttığı saptanmıştır. Ölüm nedenlerinin ise amiloidozis ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonlarından başka kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal hastalıktan olduğu saptanmıştır (73). Biz hastalarımızı takipli hastalar arasından seçtiğimizden mortalite oranı veremedik. Ancak çalışmaya aldığımız hastalarımızı uzun dönem izlem sonrası bu konu hakkında yorum yapabiliriz. Literatüre benzer şekilde hastaların %3'ünde sekonder amiloidoz saptadık (56). Hastaların hiçbirinde FMF kliniği yoktu. Hastalarda sırasıyla hastalıklarının 9, 21 ve 25. yılında amiloidoz saptandı. Birinci ve üçüncü hastanın FMF gen mutasyonu M694V heterozigot pozitif saptanırken diğerinde negatif idi.

Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşta başlaması ve kalça eklem tutulumu hastalık sonlanımını olumsuz yönde etkilemektedir. Çevresel faktörlerin de hastalığın sonlanımı üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca sigara içimi ve düşük sosyoekonomik düzey de kötü sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar Türk AS hastalarında yaptığımız bu çalışma ile desteklenmiştir. Tedavide ağrıyı azaltmak

yanında fonksiyonel yapının korunması da esas olduğundan yüksek risk taşıdığı bilinen bireylerin erken dönemde agresif tedavi stratejileri ile uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirilebilir.

Sonuç olarak, Türk AS hastalarında da prognozu belirleyen en önemli bağımsız faktör kalça tutulumudur. Şu an için hastalığı ve prognozu erken dönemde belirleyebilecek biyokimyasal belirteçler olmadığından klinik ve radyolojik olarak kötü prognostik faktörleri taşıyan bireyler saptandıklarında daha etkili tedavi edilmeli ve iyileştirilebilir veya düzeltilebilir çevresel faktörler düzeltilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

AS tanısı olan veya yeni AS tanısı konulmuş olan 102 hasta alındı.

1. Hastaların %65'i (n=66) erkek ve E/K oranı 1.8 idi.
2. Hastaların yaş ortalaması 40.12±11.56 yıl (17-69), tanı yaşı ortalaması 32.16±11.96 yıl (8-69), hastalık başlama zamanı 23.92±8.24 yıl (6-54), ortalama hastalık süresi 16.15±10.62 yıl (1-46) ve tanıda gecikme süresi 8.60±9.67 yıl (0-46) idi.
3. Hastaların %19.6'sında üveit, %2.9'unda sedef öyküsü, %1'inde inflamatuvar barsak hastalığı, %39.2'sinde kalça tutulmu, %35.3'ünde çevre eklem tutulumu, %37.3'ünde ailede AS öyküsü, %8.8'inde ailede SpA öyküsü, %27.5'inde böbrek taşı vardı.
4. Hastalığın ilk başlangıç semptomu en sık %53.9 ile bel ağrısı iken bunu sırasıyla %29.4 ile kalça ağrısı, %14.7 ile çevresel artrit, %2 ile üveit izliyordu.
5. Hastaların %58.8'i sigara içiyordu veya içmişti. Sigara içme süresi ortalama 19.2±9.9 yıl (2-48) idi.
6. Hastaların %40.2'si işçi, %77.5'i evli, %36.3'ü ilkokul mezunu idi ve %42.2'si etkin olarak çalışıyordu.
7. AS'ye eşlik eden hastalıklardan 11 (% 10) hastada hipertansiyon, 1 (%1) hastada diabetes mellitus, 3 (%3) hastada hipotiroidi, 3 (%3) hastada sekonder amiloidoz saptandı.
8. Akut faz yanıtlarından ESH ortalaması 31.60±23.38 mm/saat (1-112) ve CRP 2.326±2.643 mg/dl (0.100-13.300) idi.
9. Hastaların %95.1'i ilaç kullanırken ilaç uyumu %91.2 idi. Bu hastaların %91.2'si NSAİİ, %38.2'si MTX, %71.6'sı SSZ ve %16.7'si antiTNF- $\alpha$  ajan kullanıyordu.
10. Hastaların metrolojik indekslerinden modifiye Schober testi ortalama 12.94±1.97 cm, el yer mesafesi 18.02±14.52 cm, lateral fleksiyon 9.21±5.15 cm, ense duvar uzaklığı 4.93±6.36 cm ve göğüs genişlemesi 2.30±1.17 cm idi.



11. BASFI ortalaması  $2.71 \pm 2.25$  ve BASDAI ise  $3.92 \pm 2.10$  olarak bulundu. Radyolojik indekslerin ortalamaları; BASRI-Sİ  $3.12 \pm 0.87$ , BASRI-v  $5.03 \pm 2.48$ , BASRI-S  $8.11 \pm 3.12$ , BASRI-k  $1.45 \pm 1.34$  ve BASRI-T  $9.56 \pm 4.03$  idi.
12. Cinsiyet açısından bakıldığında sigara içimi erkeklerde daha fazla idi ( $p=0.000$ ). Kadınlar erkeklerden daha kilolu idi ( $p=0.008$ ). Kalça tutulumu erkeklerde daha fazla idi ( $p=0.017$ ). Metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, el yer mesafesi, ense duvar uzaklığı erkeklerde daha kötü idi (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.001$ ). Tüm radyolojik indeksler erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla BASRI-Sİ  $p=0.000$ , BASRI-v  $p=0.000$ , BASRI-S  $p=0.000$ , BASRI-k  $p=0.004$ , BASRI-T  $p=0.000$ ).
13. Kalça tutulumu olanlarda hem BASFI hem BASRI-T istatistiksel olarak anlamlı derecede olacak şekilde daha kötü idi (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).
14. Hastalık başlama zamanı ile BASFI arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.21$ ,  $p=0.03$ ). Hastalık süresi uzun olanlarda BASFI daha yüksek saptandı ( $r=0.37$ ,  $p=0.000$ ). BASFI değeri yüksek olanlarda sabah tutukluğu daha uzundu ( $r=0.40$ ,  $p=0.000$ ).
15. Yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme, hastalık süresi, sigara süresi ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.52$   $p=0.000$ ,  $r=0.20$   $p=0.04$ ,  $r=0.42$   $p=0.000$ ,  $r=0.65$   $p=0.000$ ,  $r=0.40$   $p=0.001$ )
16. Sosyal statünün azaldığı hastalarda BASFI daha ağır idi ( $r=-0.22$ ,  $p=0.02$ ). Ancak BASRI-T ile bir ilişki saptanmadı.
17. Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP ile BASFI arasında pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla  $r=0.21$   $p=0.03$ ,  $r=0.34$   $p=0.000$ ) ESH ile BASRI-T arasında korelasyon yok iken CRP ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.10$   $p=0.30$ ,  $r=0.31$   $p=0.001$ ).
18. BASFI ile metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, lateral fleksiyon ve göğüs genişlemesi ile negatif korelasyon saptanırken el yer mesafesi ve ense duvar uzaklığı ile pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0.51$   $p=0.000$ ,  $r=-0.31$   $p=0.001$ ,  $r=-0.40$   $p=0.000$ ,  $r=0.42$   $p=0.000$ ,  $r=0.45$   $p=0.000$ ).

19. BASRI-T ile metrolojik indekslerden modifiye Schober testi, lateral fleksiyon ve göğüs genişlemesi ile negatif korelasyon saptanırken el yer mesafesi ve ense duvar uzaklığı ile pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0.79$   $p=0.000$ ,  $r=-0.44$   $p=0.000$ ,  $r=-0.60$   $p=0.000$ ,  $r=0.48$   $p=0.000$ ,  $r=0.66$   $p=0.000$ ).
20. BASFI ile tüm radyolojik hasar indeksleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla BASRI-Sİ, BASRI-v, BASRI-k ve BASRI-T  $r=0.35$   $p=0.000$ ,  $r=0.40$   $p=0.000$ ,  $r=0.48$   $p=0.000$ ,  $r=0.46$   $p=0.000$ ).
21. Fonksiyonel olarak kötü olanlarda BASDAI daha yüksek idi ( $r=0.69$ ,  $p=0.000$ ). BASRI-T ile BASFI arasında pozitif korelasyon saptanırken BASDAI ile korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $r=0.46$   $p=0.000$ ,  $r=0.18$   $p=0.06$  ).
22. Böbrek taşı öyküsü ile BASRI-T arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.002$ ). Böbrek taşı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme arasında fark saptanmazken (sırasıyla  $p=0.824$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.200$ ) böbrek taşı olan hasta grubunda hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ( $19.50\pm 9.65$  vs.  $14.89\pm 10.75$ ,  $p=0.020$ ).
23. Daha az egzersiz yapanlarda BASRI-T daha yüksek idi ( $r=-0.20$ ,  $p=0.04$ ).
24. BASFI ve BASRI-T sonlanım noktaları için bağımsız değişkenleri saptamak amacıyla stepwise yöntemine göre çoklu linner regresyon analizi yapıldı. BASFI için en önemli bağımsız değişkenler BASDAI, BASRI-T, el yer mesafesi ve hastalık başlama zamanı iken BASRI-T için ise BASRI-S, kalça tutulumu, el yer mesafesi ve CRP idi (sırasıyla BASFI için  $p=0.000$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.031$ , BASRI-T için  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.009$ )

## KAYNAKLAR

1. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006; 78:12-23.
2. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-20.
3. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:908-11.
4. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature Review. *J Rheumatol* 1999;26:955-60
5. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7.
6. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:612-8.
7. Yazgan P, Öztürk E, Alataş N, Öztürk A. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Dougados Fonksiyonel İndeks ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks Uygulamalarının Karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2:10-16.
8. Arnett F. Seronegative sponyloarthropathies. *Bull Rheum Dis* 1987;37:1.
9. Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of sponyloarthropathies. In: Hochberg M et al., eds. *Rheumatology*. Section. 9: Sponyloarthropathies. Elsevier 2003;1149-1151.
10. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist* 1980;24:60-69.

11. Strumpell A. Observations on chronic-ankylosing inflammation of the vertebrae and hip joints. *Clin Orthop Relat Res* 1971;74:4-6.
12. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Eng J Med* 1973;288:704-706.
13. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
14. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota. 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-82.
15. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-9.
16. Kaipiainen-Seppänen O, Savolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:441-4.
17. Savolainen E, Kaipiainen –Seppänen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: Results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460-8.
18. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos c, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:615-8.
19. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, Makino H, Shibata T, Shingu M, Sakou T, Shichikawa K. Sponyloarthropathies in Japan: Nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001;28:554-9.
20. Bhatia K, Prasad ML, Barnish G, Koki G. Anyigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci (HLA-A,-B,-C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *Am J Phys Athropol* 1988;75:329-340.

21. Khan M, Braun WE, Kushner I, Grecek DE, Muir WA, Steinberg AG. HLA-B27 in ankylosing spondylitis: differences in frequency and relative risk in American Blacks and Caucasians. *J Rheumatol Suppl* 1977;3:39-43.
22. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2006;20:401–417.
23. Akar S, Önen F. Ankilozan Spondilit Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med* 2007;25:1-12.
24. Akkoç N, Khan M. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. In: Weisman MH, Reveille JD, van de Heide D, eds. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. London: Mosby; 2005:p 117-131.
25. Yenal O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men 20-22 years. *Z Rheumatol* 1977;36:294-8.
26. Onen F, Akar S, Birlik M, Sarı I, Khan MA, Gürler o, Ergor A, Manisalı M, Akkoç N. Prevalance of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
27. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database German Collobrative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
28. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, Guillemin F, Youinou P, Le Goff P. Prevalance of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest . J Rheumatol* 1999;26:2622-7.
29. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol* 1988;15:1407.
30. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G: AS: Clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20:2062.

31. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999;354:1687-90.
32. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379-90.
33. Davis JC, Dougados J, Braun J, Sieper J, D van der Heijde, S van der Linden. Definition of disease duration in ankylosing spondylitis: reassessing the concept. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1518-1520.
34. Hill HF, Hill AG, Bodmer JG. Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B27. *Ann Rheum Dis* 1976;35:267-70.
35. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis-an analytical review of 1500 patients:the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15:1234-8.
36. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins:the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823.
37. Breban M. Genetics of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:593-9.
38. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883-6.
39. Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis:current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571-91.
40. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan spondilitin patogenezi. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008.s.21-37.
41. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Etyoloji ve patogenezi. Enfeksiyon ve spondilartrit. İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008;s.38-52.

42. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499.
43. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii8-18.
44. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
45. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
46. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.
47. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64:659-63.
48. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:699-712.
49. Özdolap Ş, Sarıkaya S, Beyza A. Ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ve süresinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Romatizma* 2004;1:37-42.
50. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2006;26:1143-1146.
51. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondylarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-959.
52. Özdal PÇ. Üveit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2008;1:27-37.

53. Weisman MH, Reveille JD, van Der Heijde. Ankilozan Spondilitin Klinik Yönleri İç: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. İstanbul. Veri Medikal Yayıncılık;2008.s.145-153.
54. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342-345.
55. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-471.
56. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Kırshnanı N, Mısra R. Prevalence of Subclinical Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-373.
57. Lei KN, Ktli P, Hawkins B, Lai F. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989;8:435-437.
58. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23.
59. Korkmaz C, Özcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-92.
60. Davis and Gladman:Editorial. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: application of the OMERACT Filter. *J Rheumatol* 2007;34:666-670.
61. Jenkinson TR, Malloie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garret SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
62. Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, Conner-Spady B, Jauregui E, Chung C, Zappala L, Pile K, Russell AS. Development and validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis Rheum* 2006;55:575-82.
63. Kabasakal Y. Ankilozan Spondilit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:2-29.



64. Ozgöçmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:249-53.
65. Hermann KG, Bollow M. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:881-907.
66. Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49.
67. 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.
68. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999;26:988-92.
69. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
70. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde DM. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-2632.
71. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
72. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
73. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176.

74. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Listrat V, Doudados M. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *Journal of Rheumatology* 1994;21:1883-1887.
75. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Calin A. Inflammatory eye, skin and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic and environmental factors. *J Rheumatol* 2001;28:2667-73.
76. Pradeep DJ, Keat A, Gaffney K. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:942-945.
77. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-454.
78. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
79. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
80. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Christian M, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:302-7.
81. Zochling J, D van der Heijde, Burgos-Vargas R, Collantes E, JC Davis Jr, Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, HBo"hm, BJ van Royen, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452.
82. Wanders A, van der Heijde, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.

83. Birlik AM, Akkoç N. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitin medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:56-64.
84. van der Heijde M, van der Linden SJ. 8 measures of outcome in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis. *Baili Clin Rheumatol* 1998;12:683-693.
85. Calin A. Defining outcome in ankylosing spondylitis. Where have we been, where are we and where do we go from here? *Joint Bone Spine* 2002;69:101-4.
86. Calabro J, Amante CM. Prognosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1969;8:471.
87. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:766-71.
88. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
89. Guillemin F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990;33:1001-6.
90. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001;28:2283-8.
91. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420-5.
92. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53:710-7.
93. Reed MD, Dharmage S, Boers A, Martin BJ, Buchanan RR, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an Australian experience. *Intern Med J* 2008;38:321-7.
94. Marks SH, Barnett M, Calin A. A case-control study of juvenile and adult-

onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1982;9:739–41.

95. Pavy S, Brophy S, Hickey S, Calin A. Iritis: is it a predictor of long-term outcome in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41(Suppl 1):A306.
96. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:138-42.