

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİ TANI ANKİLOZAN SPONDİLİT VE NONRADYOGRAFİK
SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA
ULTRASONOGRAFİ İLE AŞİL ENTEZİTİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Shahla VAHİDFAR

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşe BÖLÜKBAŞI**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİ TANI ANKİLOZAN SPONDİLİT VE NONRADYOGRAFİK
SPONDİLOARTROPATİ HASTALARINDA
ULTRASONOGRAFİ İLE AŞİL ENTEZİTİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Shahla VAHİDFAR

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayşe BÖLÜKBAŞI**

**ANKARA
2018**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ


TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: DR.SHAHLA VAHİDFAR
Anabilim/Bilim Dalı	: FTR ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı	: DOÇ.DR.AYŞE BÖLÜKBAŞI
Sınav tarihi: 23/05/2018	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Yeni Tanı Ankilozan Spondilit ve Nonradyografik Spondilartropati hastalarında Ultrasonla Aşıl Entezitinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof. Dr. Şehim KUTLAY
 Jüri Başkanı
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı


Prof. Dr. Neşe ÖZGİRİN
 Sağlık Bakanlığı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR Anabilim Dalı


Doç. Dr. Ayşe BÖLÜKBAŞI
 Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan Sayın hocalarım Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın, Prof. Dr. Ayşe Adile Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı ve emekli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin, ve Prof. Dr. Gülay Dinçer'e teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen tez hocam sayın Doç.Dr.Ayşe BÖLÜKBAŞI'na ayrıca çok teşekkür ederim.

Tezime değerli katkılarından dolayı sayın Prof.Dr.Şebnem ATAMAN, Uzm. Dr. İsmihan SUNAR ve Uzm. Dr. Gürkan YILMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığımız, her zaman ve her konuda destek aldığım sevgili arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Her sıkıntılı anımda destek olan sevgili eşime, canım oğluma ve eğitim sürem ilk gününden bugüne kadar yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, emeklerini asla ödeyemeyeceğim annem ve babam başta olmak üzere bütün aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Shahla VAHİDFAR

ANKARA, 2018

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Spondiloartropatilerin Genel Özellikleri	3
2.2. Ankilozan Spondilit.....	5
2.2.1. Tarihçe	5
2.2.2. Tanım	5
2.2.3. Etyopatogenez.....	7
2.2.3.1. Genetiğin Rolü	7
2.2.3.2. Sitokin Disregülasyonu ve İmmünolojik Eftör Mekanizmalar	8
2.2.3.3. Bakterilerin Patofizyolojik Rolü	8
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Sınıflaması	10
2.5. Klinik Bulgular	17
2.5.1. Kas-İskelet tutulumu.....	17
2.5.1.1. Bel Ağrısı	17
2.5.1.2. Entezit	18
2.5.1.3. Göğüs Kafesi Tutulumu	20
2.5.1.4. Kalça ve Omuz Tutulumu	20
2.5.1.5. Periferik Artrit.....	20
2.5.1.6. Daktilit	21
2.5.1.7. Osteoporoz	21
2.5.2. İskelet Dışı Tutulumu	21
2.5.2.1. Göz Tutulumu	22

2.5.2.2. Gastrointestinal Tutulum.....	22
2.5.2.3. Nörolojik Tutulum	23
2.5.2.4. Kardiyovasküler Tutulum	23
2.5.2.5. Renal ve Genitoüriner Tutulum	24
2.5.2.6. Plevropulmoner Tutulum	24
2.6. Fizik Muayene	25
2.7. Laboratuvar.....	27
2.8. Görüntüleme Bulguları	27
2.9. Ayırıcı Tanı	30
2.10. Hastalık Şiddetinin Belirlenme İndeksleri.....	30
2.11. Tedavi	33
2.11.1. İlaç Tedavisi.....	33
2.11.2. Radyoterapi	35
2.11.3. Cerrahi Girişimler	36
2.11.4. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	36
2.12. Prognoz.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması.....	38
3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme	39
3.3. Uygulanan Yaklaşım ve Yöntemler	41
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Ultrason bulguları	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	68
ÖZET.....	69
ABSTRACT	71
KAYNAKLAR.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAU	: Akut Anterior Üveit
ASQoL	: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment Of Spondyloarthritis International Society
AxSpA	: Aksiyel Spondiloartropati
BASFi	: Bath Ankiozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASDAİ	: Bath Ankiozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks
BASMi	: Bath Ankiozan Spondilit Metroloji İndeks
BASRİ	: Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
DISH	: Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteoz
DMARD	: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	: European Spondyloarthritis Study Group
GESPIC	: German Spondyloarthritis Inception Cohort
HLA B27	: Humen Leukocyte Antigen B27
İBA	: İnflamatuar Bel Ağrısı
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
IL-1	: İnterloklin-1
KMP	: Kemik Morfogenetik Protein
MASES	: Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru
MEİ	: Mander Entezit İndeksi
MHC	: Major histokompatibilite
mNY Kriterleri	: modifiye New York Kriterleri
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mSASSS	: Modifiye Stok Ankylosing Spondylitis Spine Score
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç
nr-axSpA	: Nonradyografik -aksiyel SpA

PsA	: Psöriatik Artrit
PD	: Power Doppler
ReA	: Reaktif Artrit
SİE	: Sakroiliak Eklem
SpA	: Spondiloartropati
SPARCC	: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
STIR	: Kısa-tau inversion recovery
SASOS	: Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
USG	: Ultrasonografi
uSpA	: Undiferansiye SpA

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1	: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York Kriterleri	11
Tablo 2	: Amor spondiloartropati sınıflama kriterleri	11
Tablo 3	: ASÇG sınıflama kriterleri	12
Tablo 4	: İnflamatuar bel ağrısı kriterler setleri	14
Tablo 5	: Entezit nedenleri	19
Tablo 6	: BASMİ	26
Tablo 7	: Sakroiliak eklemlerdeki tipik MRG lezyonları	29
Tablo 8	: GS (Grey scale) ve PD (power doppler) Aşil tendonun kalkaneus kemiğine yapıştığı bölgede entezopati bulguları	41
Tablo 9A	: Hastaların temel demografik özellikleri	43
Tablo 9B	: Hastaların temel demografik özellikleri	44
Tablo 10	: Gruplar arası ek hastalıklarının karşılaştırılması	44
Tablo 11	: AS ve nr-axSpA hastaların semptom ve tanı süresi	45
Tablo 12	: AS ve nr-axSpA hastalarında SpA ilişkili bulguları ve HLA-B27 sıklığının karşılaştırılması	46
Tablo 13	: AS ve nr-axSpA hastalarının ASAS kriterlerine göre aile öyküsünün karşılaştırılması	47
Tablo 14	: ASAS kriterlerine göre görüntülemeye sakroileit evreleri	48
Tablo 15	: AS ve nr-axSpA hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri	48
Tablo 16	: AS ve nr-axSpA hastalarında Aşil entezopatisinin değerlendirilmesi (MASES)	49
Tablo 17	: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması	49
Tablo 18	: AS ve nr-axSpA radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Lomberde Romanus sign)	50
Tablo 19	: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Lomberde Anderson lezyon)	50

Tablo 20	: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Modified Stoke Ankylosing Spinal Score - mSASSS)	51
Tablo 21	: Aşil entezitinin ultrasonografi bulguları ve puanlaması	51
Tablo 22A	: Aşil entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri	53
Tablo 22B	: Aşil entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri	54
Tablo 22C	: Aşil entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri	55
Tablo 23	: İnflamasyonun göstergesi olan ultrasound bulgularının sınıflandırılması	56
Tablo 24	: AS ve nr-axSpA hastalarında ultrason bulguları (GS, PD ve TS) ...	56
Tablo 25	: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının PD ile korelasyonu	57
Tablo 26	: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının GS ile korelasyonu	57
Tablo 27	: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının TS ile korelasyonu	58
Tablo 28	: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve PD korelasyonu	58
Tablo 29	: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve GS korelasyonu	58
Tablo 30	: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve TS korelasyonu	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1 :	Entezit ve sinovitin karşılaştırılması	4
Şekil 2 :	Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri	15



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksiyel Spondiloartropatiler, periferik eklemlerden çok aksiyel iskelet tutulumu, sakroileit varlığı, Human Leukocyte Antigen (HLA-B27) ile ilişki ve ailesel yatkınlık gibi ortak özellikleri paylaşan farklı romatolojik durumları içeren bir spektrumdur.

Ankilozan spondilit (AS) ise sakroileit ve spondilite bağlı inflamatuvar bel ağrısı, ankiloza yol açan sindesmofitlerin oluşumu, entezis bölgelerinde inflamasyon, yeni kemik oluşumu ile karakterize ve HLA-B27 ile bağlantılı spondiloartropati (SpA) grubu hastalıkların prototipi olan kronik inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır [1].

AxSpA kavramı, hem erken dönem Nonradyografik - aksiyel SpA (nr-axSpA) hastalarını, hem de modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroileiti olan geç dönem radyografik olguları (klasik AS olguları) kapsamaktadır [2].

AS'de inflamatuvar bel ağrısının başlangıcı ile radyografik sakroileit gelişimi arasında 10 yılı aşkın bir süre olabilir. Radyografik sakroileit sıklığının semptom süresi 10 yıldan kısa olan hastalarda %40, semptom süresi 10-20 yıl arası olan hastalarda %70 ve semptom süresi 20 yıldan uzun olan hastalarda ise %86 olduğu gösterilmiştir. Yani radyografik sakroileit gelişimi semptomların süresine bağlıdır [3].

Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) grubunca 2009 yılında AxSpA sınıflama kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterlerde aranan ön koşul, 45 yaşından önce başlamış olan ve en az 3 ay süreli inflamatuvar bel ağrısıdır. Bu ön koşulu sağlayan hastalar; modifiye newyork kriterlerinde tanımlanan direkt radyografik sakroiliak eklem (SİE) değişikliklerini (bilateral en az G2, unilateral en az G3-4 sakroileit) sağlıyorsa klasik AS olarak değerlendirilirken, direkt radyografik değişiklikler olmaksızın MRG'de kemik iliği ödemi içeren aktif inflamatuvar lezyonlar mevcutsa nr-axSpA olarak değerlendirilir [2].

Nr-axSpA kavramının ortaya çıkması ile birlikte nr-axSpA olguları ve klasik AS olguları, çeşitli çalışmalarla genetik, epidemiyolojik, klinik özellikler, tedavi gereksinimi ve tedaviye yanıt açısından birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. Başta AS olmak üzere, tüm SpA grubu hastalıkların genetik olarak HLA-B27 ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir [4].

Ortak klinik özelliklere bakıldığında SİE tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve psöriazis göze çarpmaktadır [5].

Entezit tanısında ultrason'un rolü

Entezit ligamentler, tendonlar, aponözler, annulus fibrozus ve eklem kapsülünün origo ve insersiyö bölgelerinde meydana gelen inflamasyondur ve SpA'lerin karakteristik bir özelliğidir [6].

Entezitin histolojik değeriendirilmesi, tanıda altın standarttır fakat etik ve pratik kısıtlamalar nedeni ile nadiren yapılmaktadır. AS hastalarında entezit, genellikle fiziksel değeriendirmede tendon üzerinde hassasiyet ile ortaya çıkarılır. Ancak fiziksel muayene entezitin tanımlanması için yeterli olmayabilir ayrıca çok zaman alıcıdır ve gözlemciler arasında güvenilirliği düşüktür [7].

Kas-iskelet sistemi ultrasonografisi hassas, hızlı ve ucuz bir araç olup fiziksel muayeneye kıyasla entezitin değeriendirmesinde daha objektif ve güvenilir göstergeler sağlayabilir .

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de entezitin değeriendirilmesinde yararlı bir yöntemdir ancak sınırlı merkezlerde bulunması, pahalı bir yöntem olması ve daha küçük örneklerde denenmiş olması bu yöntemin dezavantajlarındandır. Üstelik MRG görüntüsünün çözünürlüğü yüzeysel yapılar için USG'den daha iyi değildir. USG çok yaygın kullanılmaktadır, ucuzdur ve MRG ile kıyaslandığında yüzeysel dokuların inflamasyonunu karşılaştırılabilir hassasiyette gösterebilir. Son bir kaç senedir USG, tendon ve eklem tutulumunun değeriendirmesinde güvenilir ve duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Erken artritte düz radyografilerde görünmeyen, sinovit ve tenosinovit tespitinde MRG kadar duyarlıdır, üstelik kalkaneal entezitte USG, MRG'den üstün bulunmuştur [8].

Biz çalışmamızda fiziksel muayeneye ek olarak USG cihazı kullanarak nr-axSpA, AS'li ve normal populasyonun aşil tendonunda yapısal değerişikliklerini karşılaştırmayı ve USG'deki yapısal bulguları; BASFİ, BASDAİ, BASMİ, MASES, m-SASSS, ASDAS gibi klinik parametrelerle ve ESR, CRP, HLA-B27 ve BMI ile ilişkisini değeriendirmeyi hedef aldık.

2. GENEL BİLGİLER

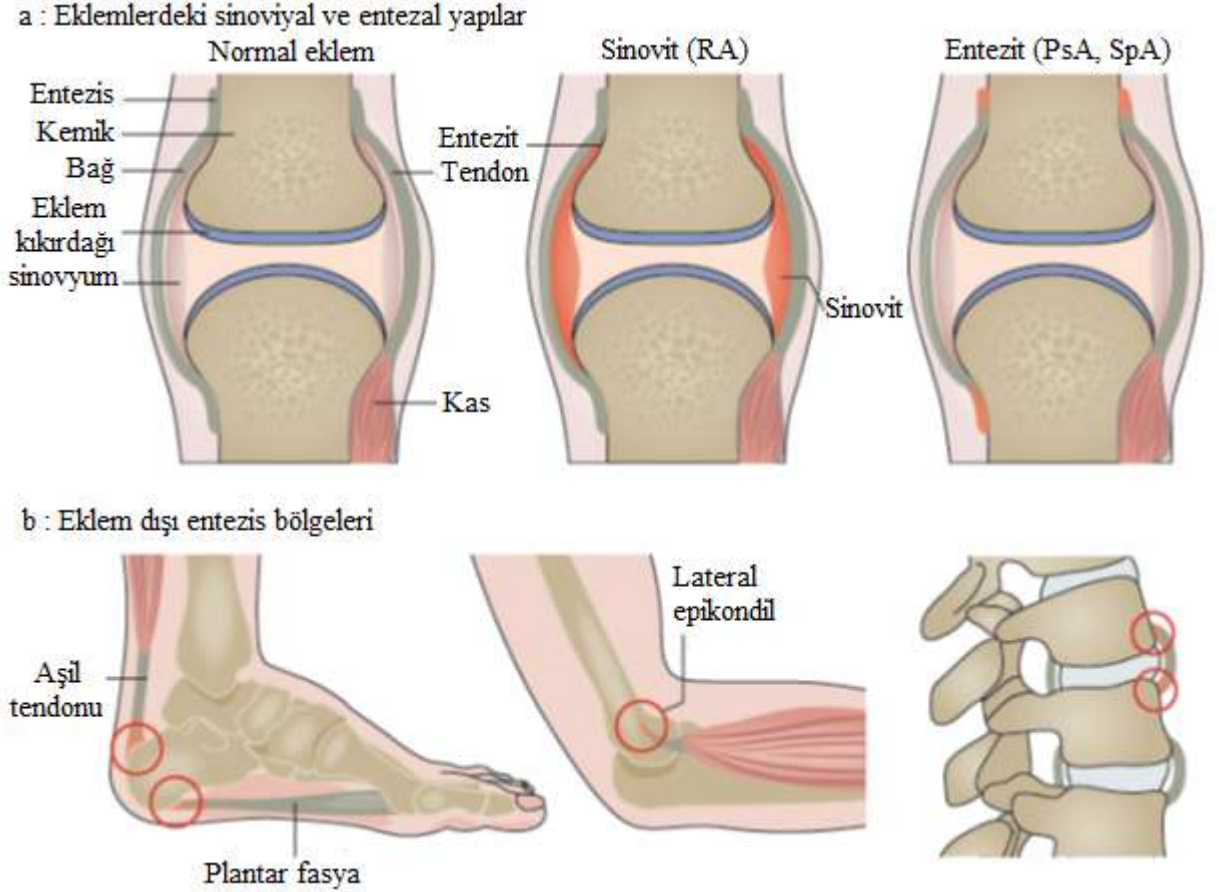
2.1. Spondiloartropatilerin Genel Özellikleri

Spondiloartropatiler, romatoid faktör ve anti-nükleer antikörlerin negatif olup, birçok eklem ve eklem dışı bulguların bulunduğu bir grup hastalıktır. SpA'ler grubundaki hastalıkların çoğu HLA-B27 geni ile birlikte. Bu grup hastalıklar içinde AS , juvenil ankilozan spondilit, PsA (psöriatik artrit), Reiter sendromu ve reaktif artrit (ReA), inflamatuvar barsak hastalıklarındaki artrit (Enteropatik Artritler;EA), ve undiferansiye spondiloartritler (uSpA) yer alır. Behçet hastalığı ve Whipple hastalığını da, özellikle geçmişte bu gruba almak isteyenler olmuştur [5,9,10].

Ortak klinik özelliklere bakıldığında SİE tutulumu, asimetrik oligoartrit, daktilit, entezit, üveit, İBH ve psöriazis göze çarpmaktadır [5]. Bu grupta incelenen hastalıklar baskın klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyel (sakroilyak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entesit ve daktilit) olmak üzere iki ayrı grup altında da incelenebilirler [11].

SpA'lerin önemli özelliği, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlanma bölgelerinde inflamasyonun bulunmasıdır. Bu inflamatuvar reaksiyon, entezopati olarak tanımlanır. Entezopati lokal ağrı ve yeni kemik oluşumuna neden olur. Entezal fibrokartilajın immün sistemin majör hedefi olduğu ve immunopatolojinin başlangıç bölgesi olduğu son yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [6]. Mekanizmada subkondral doku granülomatoz hale gelir ve plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, kondrositler tarafından infiltre edilmesiyle eklemden irregüler erozyon ve skleroz gelişmeye başlar. Doku giderek fibrokartilaj ile yer değiştirmeye başlar ve kemikleşir. Hem orijinal hem de yeni kartilaj birleşerek kemikleşir ve "ankiloz" meydana gelir . Bu olay, SİE gibi fibrokartilaginöz eklemlerde ortaya çıkarsa, değişik derecelerde kemik ankilozu yol açar [12,13]. Spinal ligamentlerde ve intervertebral disklerde entezopati gelişmesi sindesmofit olarak isimlendirilir ve radyolojik olarak bambu kamışı görünümünün ortaya çıkmasına neden olur. Entezopatilerin varlığı bir çok klinik bulguyu açıklar. Spinal ligamentler ve

intervertebral disklerdeki inflamasyon, SpA'li hastaların özellikle dorsal spinozuslarındaki bel ağrısının nedenidir. Aşil tendonunun entezopatisi, bilhassa yürürken ağrıya neden olabilir[14]. Kalça eklemi, iliak krest ve kostalar, bu inflamasyondan etkilenebilen bölgelerdir. (Şekil 1)



Şekil 1: Entezit ve sinovitin karşılaştırılması. a: Diartrodial eklemin şematik çizimi; eklem kapsülü, sinovyum ve tendonun kemiğe insersiyonunu göstermektedir. Sinovit, sinovyal zarın inflamasyonu ile karakterizedir. Entezit ise entezisin (tendonların ve ligamanların kemiğe yapışma bölgeleri) inflamasyonu olarak tanımlanır. Entezit, sinovite sekonder gelişebilir. b : Entezit genellikle periartikülerdir ama aynı zamanda eklem dışı (kırmızı dairelerle gösterilmiştir); Aşil tendonu, plantar fasya, epikondil veya anterior longitudinal ligamanın omurgalara insersiyonunda da oluşabilir. PsA: Psöriatik artrit; RA: Romatoid artrit; SpA: Spondiloartrit[15].

2.2. Ankilozan Spondilit

2.2.1. Tarihçe

Ankilozan Spondilitin ilk klinik tanımının 1961’de Connor tarafından yapıldığı kabul edilmektedir. Hastalığın daha önceden var olup olmadığı tartışmalıdır. Tarih öncesi dönemlerden kalma bazı iskelet kalıntılarında AS’ye benzer değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu kalıntılarda AS’nin Forestier hastalığı (Diffüz İdiopatik Skeletal Hiperosteoz – DISH) ve diğer intervertebral füzyon yapabilen hastalıklardan ayrımının zor olduğu belirtilmiştir. 1841’de Brodie AS’ye eşlik eden göz inflamasyonu olan 31 yaşında bir hastayı tanımlamıştır. 1950’de Rokitansky AS ve DISH arasındaki farkı tanımlamıştır . 1877’de Fagge, anterior sindesmofitten ziyade apofiziyel füzyonlu bir olgu tanımlamıştır . 1893 yılında Von Bechterev’in, 1897 yılında Struempell’in, 1898 yılında Marie’nin olguları da mevcuttur [16].

Omurga radyografisi tekniklerinin gelişmesi ile 1930’larda Krebs, Scott ve Forestier tarafından sakroileit, kısa bir süre sonra da Robert ve Forestier tarafından tipik sindesmofitler tanımlanmıştır [17]. 1931’de Buckley 60 olguluk serisi ile AS hastalığını derlemiştir [18]. 1960 ve 1970’li yıllarda klinik, epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile AS, ReA, PsA ve enteropatik artrit arasındaki ilişki Moll, Haslock, Macrae ve Wright tarafından gösterilerek “seronegatif SpA” kavramı ortaya konulmuştur. 1961’de Roma AS tanı kriterleri ve ardından 1966’da New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir [1]. 1973 yılında Brewerton ve Schlostein HLA-B27 antijeni ile hastalık arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir [18].

2.2.2. Tanım

Ankilozan Spondilit esas olarak aksiyel iskeletin tutulumu ile seyreden ve periferik eklem tutulumu da gösterebilen, HLA B27 ile ilişkili, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen kronik, ilerleyici ve sistemik romatizmal bir hastalıktır [1]. “ Ankylosing spondylitis” terimi füzyon veya yapışıklıklar anlamına gelen Yunanca “ankylos” eğilmiş ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden oluşmaktadır. AS; seronegatif SpA grubu, hastalıkların prototipini oluşturur.

AS; aksiyel tutulumla giden SpA'lerin (Aksiyel SpA; axSpA) en sık görülen şeklidir ve prototipik hastalığı olarak kabul edilebilir. Hastalık başlangıç yaşı genellikle 20'li yaşlardır. AS'nin en karakteristik ve genellikle ilk ortaya çıkan semptomu inflamatuvar karakterde olan bel ağrısıdır. Hastalığın temel patolojik özelliği ise ağırlıklı olarak SİE'lerde olmak üzere aksiyel omurgayı etkileyen inflamasyon ve yeni kırıkta kemik oluşumudur [20]. Tanı konulmasında hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından itibaren yaklaşık olarak bir dekatlık bir gecikme sözkonusudur [21]. Bu tanısal gecikmenin altında hastalığın sinsi olarak başlaması, inflamatuvar bel ağrısının tanınmasındaki sorunlar ve radyolojik bulguların direk grafiye yansımaları için belli bir sürenin geçmesi gerekliliği sayılabilir [21,22]. Bu gecikmeden dolayı hastalığın daha erken tanınması, tedaviye daha erken ve etkin başlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Ankilozan spondilit; ReA, Reiter sendromu, psöriazis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile beraber bulunabilir. Bu tipine sekonder AS denir.

AS'nin prevalansı, hastalığın sinsi başlaması ve tanının yaklaşık 10 yıl sonra konabilmesi nedeniyle kesin belirlenememiştir. Hastalığın prevalansı erişkinlerde %0,4 ,Eskimolarda ve Norveç'te % 1,4 olarak bilinmektedir. Risk, HLA B27 pozitif olanlarda %1,3 artar[4]. AS'de erkek/kadın oranı 3/1 olarak bildirilmektedir [23].

Major Histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. Kromozom üzerinde B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır [24,25]. Sardunya'daki B27(-) AS'li olgularda da MICA-A4 sıklığı artmış olarak saptanmıştır [26].

Hastalık daha sık olarak genç erkekleri etkiler. Pik yaptığı başlangıç yaşı 2. ve 3. dekatlardır. Kadınlarda hastalık daha hafif ve atipik bulgularla seyretmektedir. Ayrıca kadınlarda bel ağrısına neden olacak başka faktörler de vardır (hamilelik, doğum gibi). Bu durumlar göz önüne alındığında erkek/kadın oranı 5/1'e kadar inmektedir. Kadınlarda hastalık 30 yaş civarında başlarken, erkeklerde başlangıç yaşı daha erkendir (ortalama 26 yaş olarak bildirilmektedir). Kadınlardaki AS'nin klinik bulguları erkeklerden farklı seyredir. Omuz ve kalça eklemi tutan periferik artrit, kadınlarda erkek hastalara göre daha sık görülmektedir. Ağır spinal deformite, erkeklere oranla kadınlarda daha az gelişmektedir. Hastalığın 15 yaşından önce

başlaması ve periferik eklemlerde inflamasyonun bulunması, her iki cins için de kötü prognostik faktördür [19].

2.2.3. Etyopatogenez

AS'nin etiyojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde çevresel, genetik ve immunolojik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir [6].

2.2.3.1. Genetiğin Rolü

Tek yumurta ikizlerinde %63, çift yumurta ikizlerinde %23'e kadar yüksek uyumlu oranlar ve %93'leri aşan kalıtsal geçiş gösterilmiştir[27].

Etyopatogenezde en önemli rolü olan HLA-B27'dir. HLA-B27 genetik riskinin %20-30'unda katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir [28]. HLA B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri β -2 mikroglobulin ile birlikte 3 molekülü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır [29]. Pozisyon 45'te yer alan glutamin kalıntısı pozisyon 2'de arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı Fcebinde bulunan aminoasit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklıdır. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkisi olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardunya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerir. Ancak hastalık ile ilişkisi olan ve tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır. Hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve Yahudilerde görülen B2702, Çin ve Japonya'da görülen B2704, Hindistan ve Avrupa'da görülen B2707'dir [28,30]. Bir çok gen üzerinde çalışmasına rağmen özellikle 3 gen aday gösterilmiştir bunlar:

- 1) **IL-1** (interlokin-1 gen kümesi)
- 2) **ARTS 1**(Aminopeptidase Regulator of Tumor Necrosis Factor – TNF R1 shedding) *yada* **ERAP 1** (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1)
- 3) **IL-23R** (IL-23 reseptör) geninden ibarettir [31].

2.2.3.2. Sitokin Disregülasyonu ve İmmünolojik Etketör Mekanizmalar

AS'de Tümör Nekrozis Faktör- α 'nın (TNF- α) patofizyolojik önemi, aşırı TNF- α eksprese eden transjenik fare modeli ile gösterilmiştir. SİE'lerde osteoklastogenezisin eşlik ettiği subkondral granülasyon dokusuyla karakterize insandaki hastalığa benzer spondilit görülmüştür. Yapılan çalışmalarda anti-TNF-tedavisinin anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir [31].

2.2.3.3. Bakterilerin Patofizyolojik Rolü

AS'nin patogeneğinde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçergenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlara dayanılmaktadır. Endoskopik çalışmalarda AS'li hastaların %60'ında özellikle periferik artriti olanlarda intestinal inflamasyon görülmüştür [28]. Periferik artrit ağırlıklı juvenil başlangıçlı hastaların takip edildiği bir çalışmada intestinal inflamasyonun aksiyel hastalığa ilerleme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir [32]. Enteropatik SpA'larda kolonik mukoza ve sinovya da benzer T hücre artışı da gösterilmiştir. Hem barsakta hemde sinovya da T hücreler CD163 çöpçü reseptörlerini eksprese eder ve bakteriyel lipopolisakkaritlere karşı TNF- α ve IL-1 üretme yeteneğine sahiptirler. Bazı çalışmalarda aktif AS'li hastaların sinovyal sıvısında Klebsiella Pneumonie'yi tanıyan T hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Buna karşılık AS'li hastaların Sİ biopsilerinde bakteriyel ürünler tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalarda bakterilerin B27 aracılı antijen sunumu modülasyonunda etkili olduğu ve AS'li hastaların sinovyal sıvısında otoreaktif B27 CD8+ T hücre klonlarının bulunduğu gösterilmiştir [28].

Ankiloz AS'nin major patolojik bulgusudur ancak patogenezi ve inflamasyonla ilişkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Enteziti ankiloze olmuş fare modelinde, kemik morfogenetik proteini (KMP) eksprese edilmiştir ve KMP' nin sinyal yolağının anahtar moleküler yolak olduğu öne sürülmüştür [33].

Sakroileit; AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. AS'nin erken döneminde patolojik bulgular azdır, ilerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler gözlenir. İleri dönemde inflamasyon bulgusu yoktur. Apofizer eklemlerde olduğu gibi eklem aralığında füzyon olmaksızın kapsüler kemikleşme görünebilir. Buna karşılık normal kişilerde

de 40 yaşından sonra SİE ankilozu olabilir. 60 yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görünebilir. Yaşla ilişkili ankiloz, SİE'in ligamentoz (üst) bölümünde görülürken sinovyal bölümün (alt) ankilozu sadece AS'de görülür [18]. Lezyon bölgesinde T hücreleri ve makrofajlar TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler. Dokularda CD4 hücreler başta olmak üzere T hücreler ve CD68+ makrofajların yaptığı infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açar ve inflamasyon bölgesinde TNF- α ile daha az oranda Transforming Growth Faktör- β (TGF- β) ekspresyonunun arttığı görülür [34]. İnflamasyon dokusunda doğal katil hücreler (Natural Killer-NK), B lenfositler, uyarılmış T hücreleri ve CD68+ makrofajlar dışında CD163+ makrofajlar artmış oranda bulunmaktadır. CD163+ makrofajlar, sinovyal doku dışında, inflamasyonlu kolon mukozasında da artmıştır. TNF- α ekspresyonu ile inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaları yanında, ortama saldıkları CD163 molekülleri ile de T hücre fonksiyonlarını etkileyebilirler [35].

2.3. Epidemiyoloji

AS genel olarak genç erişkin yaş grubunda başlayan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS prevalansında özellikle genetik diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar, AS prevalansındaki farklılığın en önemli sebebidir [36]. Bu sebeple toplumlardaki AS prevalansı HLA-B27 prevalansı ile paralellik gösterir ve çeşitli etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur. AS bütün dünyada görülmekle birlikte dünyadaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir. Avrupada HLA-B27 pozitiflik oranı %8-10 arasında değişmekte olup tahmini AS prevalansı ile %0,1 – 1 arasında değişmektedir. Kanada Haida kızılderilileri arasında HLA-B27 prevalansı %50 olup SpA prevalansı ise %5-6 dır [37,38].

Erkek hastaların tüm AS hastalara oranı, coğrafi yerleşime bağlı olarak, %65-84 arasında değişmektedir [39]. AS sıklıkla hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve geriatric yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım gösterir [40]. Türkiye'de askerler arasında yapılan bir çalışmada ise AS prevalansı %0.49 olarak bildirilmiştir [41].

AS prevalansı popülasyonun HLA-B27 antijeni sıklığı ile korelasyon göstermektedir [4]. Genel popülasyondaki HLA-B27 pozitifliği coğrafik olarak farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda AS prevalansı, HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27 pozitif saptanan birinci derece akrabalarında ise %10-30 oranında değişmektedir [38].

2.4. Sınıflaması

AS sınıflaması için ilk tanımlanan kriterler 1961 yılında Roma konferansı sırasında sunulmuştur [42]. Bu kriterler dahilinde SİE'lerin radyolojik incelemesine gerek kalmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur [43]. Bu durum 1966 yılında geliştirilen New York kriterlerinin dayanağını oluşturmuştur [44]. Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroileit geliştiği ve bunun AS'nin ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroileit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir [9]. Yapılan bu son değişiklik ile modifiye New York Kriterleri (mNY Kriterleri) oluşturulmuştur [Tablo-1].

Tablo 1: Ankilozan spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri**Klinik kriterler**

- 1.3 ay veya daha fazla süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
- 2.Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
- 3.Göğüs ekspansiyonun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması

Radyolojik kriterler

- 1.Bilateral grade 2-4 sakroileit
- 2.Unilateral grade 3-4 sakroileit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri, Olası AS: Tek başına 3 klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Amor Sınıflama Kriterleri

Amor sınıflama kriterleri, 1990 yılında Amor tarafından kendi kişisel deneyimlerine dayanarak ortaya konulmuş, 11 klinik ve 1 radyolojik kriterin bulunduğu puanlama esasına dayanan kriter setidir [45]. Bu kriterlerin başlıca amacı sınıflandırılmayan SpA'ları saptamaktır. Bir hasta en az 6 puan aldığıında SpA olarak düşünülür (Tablo 2).

Tablo 2: Amor spondiloartropati sınıflama kriterleri

Parametre	Puan
Klinik semptomlar veya öykü	
Bel veya sırtta gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
Asimetrik oligoartrit	2
Gluteal ağrı	1
Yer değiştiren gluteal ağrı	2
Sosis parmak (el veya ayak parmağı)	2
Topuk ağrısı veya başka iyi tanımlanmamış entezopatik ağrı	2
İritis	2
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
Artrit başlangıcından önceki 1 ay öncesinde akut diyare	1
Psöriyazis, balanit veya İBH (ülseratif kolit veya crohn)	2
Radyolojik bulgu	
Sakroileit (bilateral evre 2 veya unilateral evre 3)	2
Genetik altyapı	
HLA-B27 pozitifliği ve/veya AS, ReA, Üveit, Psöriyazis veya İBH aile öyküsü	2
Tedaviye yanıt	
NSAİİ'ler ile 48 saat içinde belirgin düzelme veya ilaç kesilince ağrının tekrarı	2

AS:Ankilozan Spondilit; ReA:Reaktif artrit; İBH:İnflamatuar Barsak Hastalığı

Avrupa SpA Çalışma Grubu (ASÇG) Sınıflama Kriterleri

European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi (Tablo 3). Önerilen sınıflama kriterlerinde “ inflamatuvar spinal ağrı veya sinovite (asimetrik veya alt ekstremitte ağırlıklı) ek olarak şu kriterlerden en az birinin eşlik etmesi; pozitif aile öyküsü, psöriazis, İBH, üretrit, servisit veya akut diyare, yer değiştiren gluteal ağrı, entezit ve pelvis radyografisinde saptanan sakroileit” bulunmaktadır [46,47].

Tablo 3: ASÇG sınıflama kriterleri

İnflamatuvar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitte ağırlıklı)
Ve aşağıdakilerden herhangi biri veya daha fazlası:
-Pozitif aile öyküsü
-Psöriyazis
-İnflamatuvar barsak hastalığı
-Artritin başlangıcından 1 ay önce üretrit, servisit veya akut diyare
-Sağ ve sol arasında yer değiştiren gluteal ağrı
-Entezit
-Sakroileit

Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle Sİ grafipler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir [48]. Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir.

1080 AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısal gecikmenin varlığı gösterilmiştir [21,49]. Bu konuda elde edilen diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroileit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır [49].

Hastalık süresinin radyografik sakroileit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl

altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve ≥ 20 yıl olanlarda %86 radyografik sakroileit saptanmıştır [50]. Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroileitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır [51].

Son dönemde MRG çalışmalarında, hastalığın seyrinde SİE grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir. Hastalığın erken döneminde radyografik sakroileit gösterilememesi, aksiyel iskelette ve özellikle SİE'lerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRG'nin kemik iliği ödeme hassas olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir [52].

Radyografik sakroileit gelişmeden önce MRG ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya ≤ 10 yıl semptom süresi olan 236 AS ve ≤ 5 yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nr-axSpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyel SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür [53]. Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroileit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroileit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır.

Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroileit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle başlıca aksiyel yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik evre - uSpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir [53,54].

Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve non-steroid anti inflamatuvar ilaç'la (NSAİİ) sınırlı kaldığı ve romatoid artrit

gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS’de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısız gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi [54,55]. Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRG ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (55). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta olmak üzere SpA’lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır [56].

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, SİE/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının inflamatuvar bel ağrısı (İBA) mekanik bel ağrısından ayırımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında alternatif Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (Tablo 4) ve en yaygın kullanılan İBA kriterlerine [57] alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden [58], sonra aynı grup tarafından yeni, “uzmanlara göre İBA kriterleri” geliştirilmiştir [59].

Tablo 4 : İnflamatuvar bel ağrısı kriterler setleri

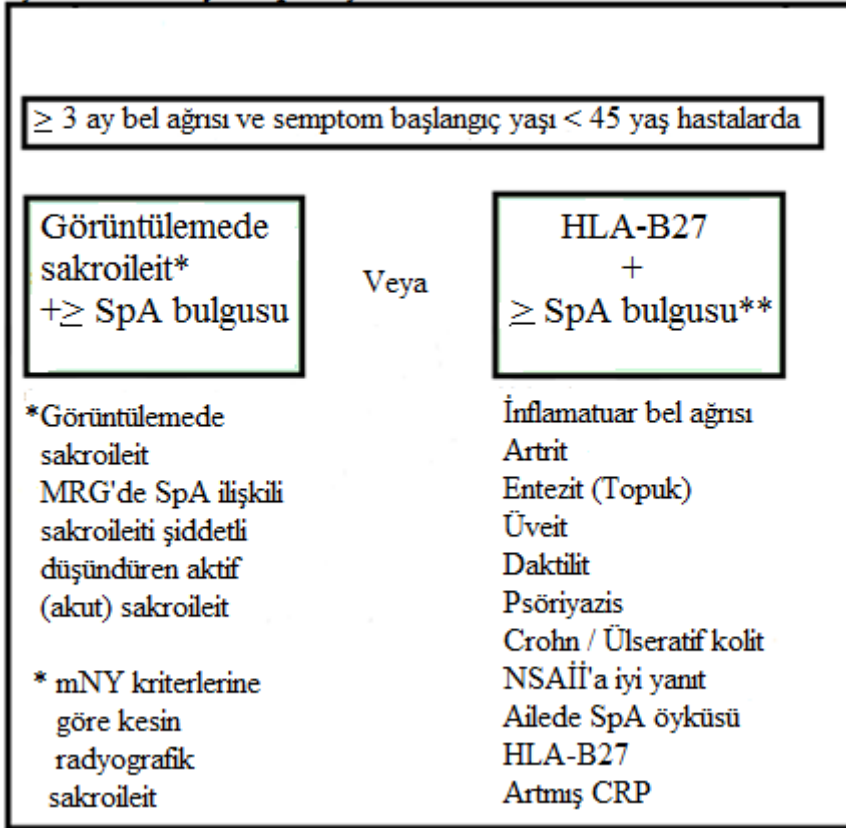
Calin kriterleri *	Berlin kriterleri **	ASAS kriterleri ***
40 yaş altı başlangıç	> 30 dakika sabah katılığı	40 yaş altı başlangıç
Bel ağrısının >3 aydan uzun sürmesi	İstirahatle değil egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma	Egzersizle düzelme
Sabah katılığın varlığı	Alterne gluteal ağrı	İstirahatle düzelmeme
Egzersizle düzelme		Gece ağrı varlığı (Kalkmakla iyileşen)

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society, * 5 özellikten 4’ünün varlığı gereklidir. ** Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3 aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2’si olmalıdır. *** 5 özellikten 4’ünün varlığı gereklidir.

Uluslararası SpA Değerlendirme Topluluğu (Assessment of Spondyloarthritis International Society –ASAS) sınıflama kriterleri

SpA özelliği taşıyan hastalar SpA subtiplerinin herhangi birini tam olarak karşılamamakta ve uSpA olarak değerlendirilmekteydi. ASAS, 2004’de ASÇG sınıflama kriterleri ve Amor kriterleri’ne dayanarak geçerli ve özellikle erken dönemde uygulanabilir kriterler geliştirmeye karar vermiştir. Bu amaçla radyolojik sakroileiti olsun veya olmasın Aksiyel SpA’yi belirlemek için kullanılacak aday kriterler geliştirilmiş ve bağımsız bir prospektif uluslararası çalışma ile bu kriterler doğrulanmıştır. Doğrulan kriterler tekrar değerlendirilmiş ve ASAS üyeleri tarafından içlerinden en doğru olanı seçilmiştir [60,14] (Şekil 2).

Şekil 2: Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri



Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82.9 ve özgünlüğü %84.4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu 5.3 ve negatif likelihood ratiosu 0.20 olduğu gösterilmiştir. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60.2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda

geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için posttest olasılığı %89'a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23.5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRG'ye ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

ASAS, axSpA kriterlerinin getirdiği en önemli noktalardan bir tanesi de nr-axSpA kavramının geliştirmesi olmuştur. SpA semptom ve bulguları olmasına karşın henüz radyografik sakroileit gelişmediği için mNY kriterlerini karşılamayan hastalar bu tanımlama altında toplanmışlardır [11]. Her ne kadar bu tanımlama yeni olsa da, radyografik sakroileit gelişmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği için ve özellikle MRG ile inflamatuvar lezyonların radyografik sakroileit gelişmeden önce gösterilebilmesinden sonra bu grup hastalar pre radyografik evre, uSpA gibi çeşitli isimler altında tanımlanmışlardır [61].

Bilindiği üzere ASAS, aksiyel SpA kriterlerine göre aksiyel SpA olarak sınıflanan hastalar; AS ve nr-axSpA hastalarını içermektedir. Özellikle nr-axSpA kavramının tanımlanmasından sonra nr-axSpA hastalarının doğal gidişatının nasıl olduğunu ve bu iki grup arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmaların sayısında artış olmuştur.

AS ve nr-axSpA arasındaki ilişki için üç ayrı görüş vardır [62]. İlkinde; nr-axSpA, AS'nin daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. Bu teoriye kanıt olarak da akut faz reaktanlarının nr-axSpA hastalarında daha düşük bulunması gösterilmiştir. İkincisinde; nr-axSpA'nın, AS'nin öncü formu olduğu öne sürülmüş, bu teoriye kanıt olarak da nr-axSpA hastalarının zamanla AS'ye dönüşebilmeleri ve daha kısa hastalık süresine sahip olmaları gösterilmiştir. Üçüncüsünde ise; nr-axSpA ve AS'nin farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüş. Buna dayanak olarak da her iki grupta cinsiyet dominansının farklı bulunması gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda bazı nr-axSpA hastalarının zamanla AS'ye ilerlediği görülmüştür. 54 hasta ile yapılan bir çalışmada; SpA kliniği olmasına karşın radyografik sakroileiti olmaması sebebiyle AS tanısı alamayan hastaların 10 yıllık takibi sonunda %59'unda radyografik olarak sakroiliit geliştiğini gösterilmiştir [49].

uSpA tanısı ile izlenen hastalar ile yapılan bir başka çalışmada ise iki yıl sonunda hastaların %10'unun AS'ye progrese olduğu, on yıllık takipte ise bu oranın %23'e çıktığı belirtilmiştir [63,64]. Yine Almanya'da yapılan bir çalışmada iki yıl sonunda nr-axSpA tanısı ile izlenen 95 hastanın %11.6'sı iki yıl sonunda AS'ye progrese olmuştur. Yine GESPIC kohortunda yapılan çalışmada yüksek CRP düzeyi AS'ye ilerlemede en güçlü belirleyici olarak saptanmıştır [65].

2.5. Klinik Bulgular

AS'nin klinik bulguları heterojendir; kas-iskelet tutulumu ve iskelet dışı tutulum olarak ikiye ayrılabilir. Hastalık semptomları genelde 20'li yaşların başında sinsice başlar. Gelişmiş ülkelerde ortalama hastalık başlama yaşı 24'tür[66]. Nadiren ilk semptom akut anterior üveit (AAU) yada entezit gibi ekstraspingal yerlerde de ortaya çıkabilir. Çocuklukta başlayan hastalıkta ise periferik eklem tutulumu ve entezal tutulum daha ön planda olabilir.

2.5.1. Kas-İskelet tutulumu

2.5.1.1. Bel Ağrısı

Tüm bel ağrısı nedenlerinin %15'ini oluşturan inflamatuvar bel ağrısı AS'nin en karakteristik bulgusudur. AS'nin ilk belirtileri genellikle adolesan dönemde yada erken erişkin dönemde ve genellikle 50 yaşından önce başlar. AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısıyla birlikte tutukluktur [18]. Genellikle gluteal bölgede hissedilen, kronik (3 aydan uzun süreli) gecenin ilerleyen saatlerinde ve sabah erken saatlerde en fazla olan, en az 30 dk yada sıklıkla saatler süren sabah tutukluğu ile birlikte olan, egzersiz veya aktivite ile azalan, istirahatle artan ve NSAİİ ilaçlara yanıt veren künt bir ağrıdır. Yer değiştiren gluteal ağrı hastalığın başlıca özelliklerinden biridir. Başlangıçta ağrı unilateral veya aralıklı iken genellikle bir kaç ay içinde sürekli ve iki taraflı hale gelir, bel bölgesi sertleşir ve ağrılı olur. İnflamatuvar bel ağrısının diğer özellikleri pozitif aile öyküsü ve HLA-B27 pozitifliğidir [67].

2.5.1.2. Entezit

Entezit; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanında kapsüler ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Yaygın olarak görülen duyarlı yerler; manubriosternal eklemler, kostokondral eklemler, humerusun büyük tüberositası, medial ve lateral epikondil, iliak krest, spina iliaca anterior superior, femurun büyük trokanteri, aşil tendonunun insersiyonu, kalkaneusun plantar fasyası, vertebraların spinöz çıkıntıları, tüberositas iskiüm, iliak kanadın posterior superiorudur [18,67]. Entezislerin ağrılı inflamasyonu SpA'ların ayırıcı patolojik özelliğidir. En sık rastlanan entezit bölgeleri, alt ekstremitelerde patellar tendon, aşil tendonu ve plantar fasya gibi yük binen bölgelerdir [68]. İliyak krest ve ön göğüs duvarı da diğer etkilenen bölgeler arasında yer alır. Ağrı hasta sabah yataktan kalkıp yürümeye başladıktan sonra olur ve birkaç saat devam eder. Entezitler en iyi ultrasonografi (USG) ve MRG ile görüntülenir [69].

AS'deki entezit patolojisinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyon mevcuttur. Entezislere yakın bölgelerde bursit ve sinovit gelişebilir ve AS'de entezitin eklem enflamasyonunun başlangıcı olabileceği ileri sürülmüştür [67]. Entezit sindesmofit, vertebral korpusun kareleşmesi, aşil tendiniti gibi AS'nin tipik bulgularının oluşmasından sorumludur [1]. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezit ve oligoartrit olabilir [70].

Entezitin klinik pratikte tanısı zordur. USG ve MRG'nin kullanılmasından önce konvansiyonel radyografi ve sintigrafi entezit görüntülemesi için yaygın olarak kullanılmaktaydı. D'agostino ve arkadaşları dopler USG ile vasküler entezitin tespitinin AS tanısı için çok iyi sensitiviteye ve spesifiteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun yanında uzman bir uygulayıcı ve iyi bir cihaz gereksinimi de vurgulanmıştır [71].

Entezit skorlaması için ilk yayınlanan araç Mander Entezit İndeksi (MEİ) olup 66 entez bölgesinin hassaslık şiddetine göre değerlendirilmesini içerir [72]. Omurga ve alt ekstremitedeki 14 entez bölgesinin değerlendirildiği bir diğer indeks Modifiye MEİ' dir [73,74]. Başka bir grup ise AS'li hastalarda yapılan çalışmalarda belirlenen ve en çok etkilenen entezis bölgelerini (bilateral ilk ve yedinci kostokondral eklemler, anterior ve posterior superior iliak çıkıntı, krista iliaca,

kalkaneusun posterior yüzeyine aşil tutunma bölgesi ve 5.lumbal çıkıntı) içeren ve Mander İndeksine dayanan Masstricht Ankilozan Spondilit Entezit Skorunu (MASES) geliştirmiştir [75]. Kanada SpA Araştırma Birliği (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada- SPARCC) araştırmacıları OMERACT rehberlerine göre entezit araçlarının klinik geçerlilik çalışması yapmışlar ve mevcut olan MRG ve USG çalışmaları temel alınarak belirlenen entezit bölgelerini bir klinik çalışma ile doğrulamışlardır [71,76].

SPARCC araştırmacıları entezitin 16 bölgede değerlendirildiği bu entezit indeksinin hem uygulanabilirliğini hem de tekrarlanabilirliğini göstermişlerdir. Entezit skoru ile hastalık aktivitesi ve fonksiyonel yetersizlik arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Değerlendirmeye alınmış entezis bölgeleri; trokanter major (sağ-sol); quadriseps tendonunun patellaya insersiyosu (sağ-sol), patella ve tuberositas tibiaya patellar ligament insersiyosu (sağ-sol); aşil tendon insersiyosu (sağ-sol); plantar fascia insersiyosu (sağ-sol); medial ve lateral epikondiller (sağ-sol) ve supraspinatus insersiyosu (sağ-sol)'dur. Her bölgedeki hassaslık, 0=hassas değil ve 1=hassas şeklinde değerlendirilmiştir [77].

Entezit nedenleri

Tablo 5: Entezit nedenleri

Ankilozan spondilit
Reiter's sendromu
Psöriatik artrit
İnflamatuar barsak hastalığı
Lyme hastalığı
Lepra
Geç başlangıçlı oligoartiküler juvenil artrit
Travma
Osteoartrit
Diffüz idiopatik skeletal hiperostozis (DISH)
Akromegali
Retinoid tedavisi
Hipo-hiper paratiroidi

2.5.1.3. Göğüs Kafesi Tutulumu

Kostovertebral eklemleri de içeren torasik omurganın tutulumu ve kostosternal ile manubriosternal eklemlerde entezopatinin olması sonucu hastalarda öksürmekle, hapşırmakla şiddetlen plöretik tarzda göğüs ağrısı olabilir. Nadiren göğüs ağrısı AS'li hastalarda ilk semptom olabilir. Kostovertebral eklemlerde füzyon görülebilir, bu durum göğüs ekspansiyonunun azalmasına neden olur ve mekanik tarzda restriktif akciğer hastalığı ile sonuçlanabilir [67]. AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma da tespit edilebilir. HLA-B27 pozitif akrabalarda, sakroileite ait radyografik kanıt olmadığında bile göreceli olarak sık göğüs ağrısı oluşabilir [1].

Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin etkilenmesi ile rijid göğüs duvarı gelişebilir ve derin inspiyum sınırlanabilir fakat bu durum solunum yetmezliğine genellikle yol açmaz (diyafragmanın yardımı ile).

2.5.1.4. Kalça ve Omuz Tutulumu

Kalça ve omuz tutulumu yaklaşık hastaların %50'sinde görülür. Kalçalarda ilerleyici fleksiyon deformitesi ve sonunda eklem harabiyeti gelişebilir. Kalçalardaki destrüktif değişiklikler yavaş ilerler ve genellikle unilateraldir. Ankilozdan önce femur başında belirgin deformite gelişir. Omuzlarda, humerus başının superolateralinde eklem aralığında daralma, osteoporoz ve eroziv değişiklikler, sonunda ankiloz ile sonuçlanır. Kronik rotator manşon yırtıkları da AS'li hastalarda görülebilir [67].

2.5.1.5. Periferik Artrit

Periferik eklem tutulumu yaklaşık hastaların %50'sinde görülebilir ve %25'inde kronikleşebilir [78]. Kronik, destrüktif artritiden daha çok akut eroziv olmayan karakterdedir [79]. Periferik artrit özellikle alt ekstremiteleri tutan asimetrik oligoartrit şeklindedir ve daha çok dizleri etkilemektedir. Hastalık seyirinde erken dönemde gelişirse, kötü prognoz göstergesidir. Tipik olarak dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler etkilenir. Üst ekstremitte tutulumu, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadiren gözlenmektedir. Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyir gösterir.

Seronegatif SpA'lar için tipik olan asimetrik periferik eklem tutulumu bazı hastalarda simetrik poliartrit olarak karşımıza çıkabilir. Bu durumda, hastalık klinik olarak romatoid artrit ile karışabilir. Entesopatinin bulunması tanıyı yönlendirir. Entezit geliştiği bölgede, fibroz ve kemik ankiloza neden olur. Temporomandibüler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Bir çok çalışmada, periferik eklem tutulumu sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir [67]. Özellikle çocukluk çağında başlayan hastalıkta periferik eklem ve entezis tutulumları ön planda olabilir [19].

2.5.1.6. Daktilit

Daktilit (sosis parmak) AS'nin periferik tutulumunun bir örneği olup, sıklıkla asimetrik, alt ekstremiteyi etkileyen mono-oligo artiküler tutulum gösterir. AS için bu bulgu tipik değildir ama aksiyel ankilozla ilişkili olabilir ve sınıflama kriterlerinde kullanılmaktadır [80,81]. AS'de nadir görülmesine rağmen ReA, PsA'de daha sıklıkla görülür. Sinovitten farklı olarak inflamasyon eklemlerle sınırlı değil, bütün parmağı ilgilendirir; sinovit, tenosinovit, entezit ve yumuşak doku şişliğinin kombinasyonudur.

2.5.1.7. Osteoporoz

Osteoporoz, AS'nin önemli bir bulgusu olabilir [78]. AS hastalarında osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı spinal fraktür riski artmıştır [82]. Bu durum nörolojik komplikasyonlara yol açabilir[83]. Hastaların 1/3'den fazlasında gözlenen osteoporoz, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Erken dönemde TNF- α ve IL-6, geç dönemde ise mobilite azlığı etyolojiden sorumludur. Genetik nedenler ve kortikosteroid tedavisi daha az etkin bulunmuştur [84].

2.5.2. İskelet Dışı Tutulumu

AS'li bir çok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir [78].

2.5.2.1. Göz Tutulumu

AAU (Akut Anterior veit) veya akut iritis, iridiosiklit, AS hastalarının yaklaşık %40'ında görülür ve hastaların yaklaşık %90'ı HLA-B27 pozitifdir. Akut anterior üveit, en sık rastlanan eklem dışı tutulumdur. İris ve silier inflamasyon ile karakterizedir. Nadiren akut irit AS'in ilk semptomu olabilir. Hastalığın genellikle daha hafif seyrettiği kadınlar arasında irit, hastanın yegane yakınması olup, eşlik eden asemptomatik sakroileit radyografiyle ortaya konabilir. Hastalarda çoğunlukla başlayan ani oküler ağrı, fotofobi, kızarıklık, lakrimasyon artışı ve görme bulanıklığı mevcuttur. Oküler komplikasyonların aktivitesi ve şiddeti, artiküler hastalıkla ilişkilidir ve periferik artrite sahip hastalarda AAU gelişmesi daha sık görülmektedir [85]. Dokuzuncu kromozom üzerindeki bir bölgenin akut anterior üveite neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [86]. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülür ve kadın AS'li hastalarda özellikle hamilelik sırasında artış gösterir. Tipik olarak ani başlangıçlı ve unilateraldir, kendi kendine sınırlanır ve tekrarlanmaya meyillidir. Semptomlar bir kaç hafta içinde iyileşir ve prognoz iyidir. Ancak tedavi gecikirse yada yetersiz olursa, katarakta ve sistoid maküler ödeme neden olan anterior sineşi ve posterior sineşi gibi komplikasyonlar gelişebilir. AS'de üveit daha çok AAU görülmesine rağmen posterior üveitte rapor edilmiştir, bu daha ciddi bir durum olmakla birlikte posterior üveitte nadiren glokem gelişebişir [18,67]. Psöriyatik artrit veya enteropatik artritlerle beraber olan üveit, daha çok kronikleşme, arka bölgeyi tutma ve bilateral olma eğilimindedir [87].

2.5.2.2. Gastrointestinal Tutulum

Hastaların yaklaşık %50'sinde ileumda ve çekumda makroskopik ve mikroskopik inflamasyon varlığı gösterilmiştir [67]. Hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir [18]. AS'deki barsak inflamasyonunun etyopatogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. uSpA'larda hastaların 2/3'ünde histolojik barsak inflamasyonu saptanmıştır. AS'deki barsak inflamasyonu, Crohn hastalığına benzer bir şekilde immunolojik mekanizmalarla gelişir. Kronik inflamatuvar barsak lezyonları, ciddi eroziv periferik ve kalça artrit ile ilişkili bulunmuştur [67].

2.5.2.3. Nörolojik Tutulum

AS'deki nörolojik tutulum en sık olarak spinal fraktür, atlantoaksiyel subluksasyon ya da kauda equina sendromu ile ilişkilidir. Hastalığın geç dönemlerinde spinal tutulumun ilerlemesiyle nadir olmakla birlikte nörolojik komplikasyonlar görünebilir. Rijid ve osteoporotik bir omurgada minör travmalar sonucu kırıklar meydana gelebilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede oluşur. Vertebra uzun bir kemik gibi kırılır, kırık hattı genelde transverstir. C5-C6 ve C6-C7 en sık etkilenen seviyelerdir. Eğer bu kırığa dislokasyon da eşlik ederse quadripleji ile sonuçlanabilir. Tanı konmamış yada tedavi edilmemiş fraktür psödoartroza veya spondilodiskite yol açabilir [67]. Odontoid prosesin ve transvers ligamanın erozyonu sonucu spontan olarak anterior atlanto-aksiyel subluksasyon meydana gelebilir. Genellikle geç dönemde ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda sık görülmektedir. Kauda equina sendromu nadir fakat ciddi bir geç dönem komplikasyonudur. Yavaş progresyon gösterir ve simetrikdir. Bu sendroma genişlemiş kaudal sak ve multipl divertikülün eşlik ettiği araknoiditin neden olduğu da düşünülmektedir [88].

2.5.2.4. Kardiyovasküler Tutulum

Kardiyak tutulum klinik olarak sessiz olabilir veya ciddi sorunlara yol açabilir. Kardiyak tutulumunun bulguları asendan aortit, aort kapak yetersizliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardittir [89]. Nadir durumlarda aortit AS'nin diğer bulgularından önce gelişebilir. Hastalığı 15 yıldan beri devam eden hastaların %3.5'unda ve 30 yıldan beri devam edenlerin %10'unda aort yetersizliği bildirilmiştir. HLA-B27 pozitif olan SpA'lı hastaların on yıllık takibinde, sürekli kardiyak "pacemaker" kullanımını zorunlu kılan, ağır bradiaritmilerin ve kalp bloklarının geliştiği bildirilmiştir. Kalpteki iletim bozuklukları hastalığın süresi ile ilişkilidir. Kardiyak ileti anormallikleri zaman geçtikçe artan sıklıkta, hastalığı 15 yıldan beri devam eden hastaların %2.7'sinde ve 30 yıldan beri devam edenlerin %8.5'unda görülmektedir. Hem aort yetersizliği hem de kardiyak ileti bozuklukları periferik eklem tutulumu olan hastalarda iki kat daha sık oluşmaktadır [1].

2.5.2.5. Renal ve Genitoüriner Tutulum

Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, spodiloartropatili hastaların %1-3'ünde görülmektedir. Ayrıca artmış IgA düzeyleri ve proteinürinin eşlik ettiği IgA nefropatisi, yavaş etkili antiromatizmal ilaç ve NSAİİ kullanımına bağlı nefropati görülebilir [18]. 21 hasta ve 25 kontrol grubunu içeren bir çalışmada, AS'li erkek hastalarda varikosel prevalansında bir artış olduğu gösterilmiştir [90]. 65 erkek hasta içeren diğer bir çalışmada, AS'li hastalarda erektil disfonksiyon değerlendirilmiş ve bu hastalarda erektil fonksiyon indeks skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır, ve bu disfonksiyonun sabah tutukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [91].

2.5.2.6. Plevropulmoner Tutulum

Akciğer tutulumu AS'de nadir görülür. Plevropulmoner tutulum insidansı yaklaşık %1'dir. En çok görülen tutulum şekli üst lob fibrozisi, miçetoma (aspergilloma) oluşumu, ve plevral kalınlaşma olarak bildirilmiştir [67,92]. Rosenow ve arkadaşlarının yaptıkları bir retrospektif çalışmada; 2080 AS'li hastanın kayıtları değerlendirilmiş ve sadece 28'inde (%1.3) plevropulmoner tutulum saptanmıştır [93]. Apikal pulmoner fibrozis üzerine çeşitli hipotezler öne sürülmekle birlikte etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle asemptomatik ve bilateraldir, yavaş progresyon gösterir ve uzun hastalık süresiyle ilişkilidir [92]. Sıklıkla lineer ve yamalı opasiteler şeklindeki direkt grafi bulgularının tesadüfen tespit edilmesiyle tanı konulabilir. Bu lezyonlar ileri dönemlerde kistik hale de dönüşebilirler. Oluşan kavite içersinde mikroorganizmalar (en sık Aspergillus) kolonize olarak; öksürük, dispne ve hemoptiziye neden olabilir [94]. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla akciğer parankiminde oluşan değişikliklerin ayrıntılı olarak incelenmesine imkan sağlanmıştır [1,92]. Sigara içme uzun vadede klinik, fonksiyonel ve radyografik olarak kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Ortalama hastalık süresi 20 yıl olan 53 AS' li hastada, Schober testi, oksiput-duvar mesafesi, tutukluk, omurga radyografik skorları, total omurga hareketi ve fonksiyonel indeksleri değerlendirildiğinde sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur [95]. Kas iskelet sisteminin tutulumuna bağlı olarak solunum fonksiyon testinde restriktif değişiklikler

saptanabilir. Bu hastalarda vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır [96].

2.6. Fizik Muayene

AS'nin erken tanısı İBA belirtilerinin varlığına dayanır. Hastalığın erken dönemindeki fizik bulgular vurgulayıcı değildir. Bel hareketlerinde kısıtlanma bulunabilir. Periferik artrit ve eklem dışı bulgular saptanabilir. Tipik olarak normal lomber lordoz azalır ve vertebranın simetrik hareketlerinde (lateral fleksiyon ve ekstansiyon) azalma görülür. Lomber vertebranın lateral fleksiyonunun kısıtlanması, AS'yi lomber disk hernisinden ayıran önemli bir bulgudur. Lomber bölgedeki intervertebral eklem hareketlerinin sınırlandığını göstermek için Schober testi uygulanır. Hasta ayakta dururken 5.lomber spinöz çıkıntı ve ondan 10 cm yukarıdaki bir nokta işaretlenir. Hastaya öne doğru eğilmesi söylenir. İki nokta arasındaki mesafe 5 cm'den daha az açılıyorsa Schober testi pozitif kabul edilir. Ayrıca bu ölçümün modifiye edilmiş şekli olan Modifiye Schober ölçümü de yapılabilir. Bu ölçümde lumbosakral bileşke hizasındaki venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir.

Göğüs ekspansiyonundaki azalma, kostovertebral eklemlerin tutulduğunu gösterir. Erkeklerde 4. İnterkostal mesafeden, kadınlarda memelerin altından göğüs çevresi ölçülür. Derin inspiyum esnasındaki ölçüm, <5 cm ise göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı söylenebilir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'in altında olması anlamlıdır [1]. Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemlerde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir [18,67].

SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroileiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'e germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği bir kaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla Sİ ağrı ortaya çıkar. Hasta yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direkt basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir. Lomber vertebraların ve kalçanın hiperekstansiyonu da ağrılıdır. **Gaenslen** testinde hasta sırt üstü yatarken bir kalça ve

dizini fleksiyona getirerek elleriyle göğsüne bastırır, test edilecek taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir, hekimin her iki dize zıt yönde direnç uygulaması ile test edilen tarafta SİE bölgesinde ağrı hissedilmesi anlamlıdır [1,97].

Sakroileiti belirlemede diğer bir test **FABER** testi'dir. Hastanın topuğu karşı taraftaki dizinin üzerinde yerleşmişken kalça fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyonda iken fleksiyondaki diz üzerine aşağı doğru basınç uygulanır. Kontralateral eklemdaki hassasiyet uyarılmış olur. Hastalığın geç dönemlerinde, inflamasyon yerini fibrozis ve ankiloza bıraktığında bu testlerle SİE'de ağrı oluşmayabilir [18]. Sakroileiti belirlemede kullanılan testlerden biri de **Mennel** testi'dir. Yan yatan hasta altta kalan bacağına fleksiyona getirir, iki eli ile dizden pelvisi stabilize eder bu esnada muayene eden kişi hastanın arkasında üstteki bacağı arkaya hareket ettirir, SİE'de ağrı olursa test pozitif kabul edilir [1].

Vertebradaki ossifiye entezopatiler, omurganın her yöne hareketlerini kısıtladığı gibi omurganın duruşunda da bozukluklara yol açabilir. Servikal ve lomber lordoz düzleşirken, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Servikal omurgadaki bu şekil bozukluklarının takibinde **tragus-duvar** ve **oksiput-duvar** mesafesinin ölçümü yardımcı olur. Ölçüm sırasında çenenin nötral pozisyonda olması ve gözlerin ufuk çizgisine paralel olması, aşırı ekstansiyonun önlenmesi gereklidir. Jenkinson ve arkadaşları, AS'li hastalardaki bu ölçüm sonuçlarındaki değişiklikleri hafif, orta ve şiddetli değişiklikler olarak sınıflamışlardır.

Tablo 6: BASMI

	1 Hafif	2 Orta	3 Şiddetli
Tragus-duvar mesafesi	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2-4 cm	< 2cm
Servikal rotasyon	>70 derece	20-70 derece	<20 derece
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	< 5cm
İnter malleolar mesafe	>100cm	70-100 cm	<70cm

Toplam skor:

Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır, hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur (simian postür). Bu tipik deformiteler genellikle 10 yıl veya daha uzun süreli hastalık sonrası gelişir [18].

2.7. Laboratuvar

AS'li hastaların % 95'inde HLA-B27 pozitifdir. Hastalısız toplumdaki HLA-B27 sıklığı ise % 7 civarındadır [98]. En karakteristik laboratuvar bulgusu Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-Reaktif protein (CRP)'nin yükselmesidir. Serum CRP düzeyleri hastalık aktivitesi için daha iyi bir göstergedir. ESH ve CRP aksiyel tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstraartiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesi olabilir [99,100]. Diğer akut faz cevapları ise; ferritin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albümindir. Hafif şiddette normositer normokrom anemi ağır vakalarda bulunabilir. Periferik kandaki lokositlerin sayısı normaldir. Hastalarda otoantikörler (RF-ANA) negatiftir. Gaitada gizli kan aranması İBH açısından değerli olabilir. Çoğu hastada serum IgA seviyesi artar ancak patojen bakterilere karşı artması halen araştırma aşamasındadır. Bazı hastalarda Alkalen fosfataz (ALP) ve keratin kinaz (CK) değerlerinde de bir miktar artış mevcuttur fakat önemi henüz belli değildir [100].

2.8. Görüntüleme Bulguları

AS'nin kesin tanısı, sakroileitin varlığı ile konur. Radyolojik olarak, SİE'lerde skleroz, kenar düzensizliği, erozyon ve füzyon geliştiği görünür [1]. Ancak bazen radyolojik bulgular, klinik bulgularla uyumlu değildir. Semptomlar başladıktan 9 yıl sonra bile radyolojik olarak sakroileitin gelişebileceği bildirilmiştir. Erken AS düşünülen hastalarda pelvis grafileri normaldir [101,102]. Radyolojik sakroileit; evre 0 normal, evre 1 şüpheli, evre 2 skleroz, biraz erozyon, evre 3 aşırı erozyon, eklem aralığı genişlemesi, az oranda ankiloz ve evre 4 tam ankiloz olarak değerlendirilir [103]. Bazı olgularda kemik sintigrafisi, SİE'in BT ve MRG teknikleri aktif inflamasyonu saptamada yardımcı olur. BT ve MRG, AS'deki erken lezyonları göstermede çok yararlıdır. Direkt radyografide SİE'lerdeki minimal değişikliklerin olduğu hastalarda akut SİE inflamasyonunu göstermede MRG yardımcı olur. İBA

olan AS'li hastalarda MRG' nın sensitivitesi: % 95, direkt grafinin sensitivitesi %19 ve kantitatif SİE sintigrafinki ise %48 olarak bildirilmektedir. BT ve direkt grafinin bulguları hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Sadece bir çalışmada SİE'lerde ankilozun artışı ile bu eklemlerdeki sklerozun gösterilmesi arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir. Sindesmofitlerin gelişmesinin erken evrelerinde, anulus fibrozusun yüzeysel katmanlarının inflamasyonu, bunu takiben komşu omur cisimlerinin köşelerinde gelişen reaktif skleroz ve erozyonlar gözlenebilir [104]. Vertebra korpuslarının köşelerinde, kronik inflamasyon nedeniyle gelişen erozyon ve skleroz direkt grafilerde artmış opasite ve vertebra köşelerinin parlak görünümü şeklinde kendini gösterir (Romanus belirtisi). Vertebra grafilerinde, korpus vertebraların çevresindeki periostite bağlı vertebralarda kareleşme, korpus vertebraların kenarlarında, etrafı skleroze erozyonlar ve sindesmofitlere bağlı bambu omurga görünümü saptanabilir [1]. Apofizer eklemlerin sklerozu, interspinoz ligamentlerin ve eklem ligamentlerinin kalsifikasyonu nedeni ile meydana gelen radyolojik görünüm "3' lü ray belirtisi" olarak isimlendirilir [18].

Klinik olarak semptomsuz takip edilen hastada ani ve şiddetli bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı akla getirmelidir. Direkt grafide saptanmayan radyografik bulgular kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı ile ortaya çıkar. Yeni ortaya çıkan, şiddetli, lokalize omurga ağrılarında steril spondilodiskit (Andersen lezyonu) unutulmamalıdır. Bu bulguları saptamada ve kemik iliği ödemi göstermekte MRG kullanılabilir [105,106].

MRG yöntemi SpA'lerde gittikçe daha çok kullanılmakta ve hastalığın durumu hakkında daha fazla bilgi elde etmemizi sağlamaktadır. Özellikle erken dönemdeki AS'nin tanısında önemli bilgiler vermektedir. Bu dönemde henüz daha direkt radyolojik yöntemlerle gösterilemeyen değişiklikler MRG ile saptanabilmektedir. Bunun sayesinde henüz daha geri dönüşümü olmayan kemik değişiklikleri oluşmadan hastalara tedavi olanağı sağlanmış olmaktadır. AS için farklı MRG sekansları kullanılmaktadır.

- **T1**-ağırlıklı sekanslar; genellikle kronik değişiklikleri gösterir. Normal kemik iliğindeki yağ parlaklığını gösterir ve anatomik yapıları çok iyi, ayırdettirir.
- **T2**-ağırlıklı yağ baskılı fast spin eko (FSE) sekansı (T2/FS)

- **Kısa-tau inversion recovery (STIR)** veya Gadolinyum dietilenetriamin penta asetik asit (Gd-DTPA) gibi paramagnetik kontrast madde kullanımı sonrasında T1-ağırlıklı yağ baskılı sekans (FSE)

Her üç sekansda da akut spinal lezyonlar parlak, normal kemik iliği karanlık görülür. T2/FS ve STIR sekansları, kemik iliği ödemi gibi sıvı birikiminin olduğu anormal serbest sıvı içeriklerini göstermede çok hassastır ve hiperintens sinyal göstermektedir. T1/Gd sekansında, inflamatuvar lezyonlar damarlanmanın artışına bağlı olarak parlak olarak görünür ve kontrast molekülün interstisyuma geçtiği saptanır. SİE’de ve omurgada yapısal değişikliklerin gösterilmesi AS tanısı için altın standart değerindedir. Hastalığın erken döneminde aktif sakroileit ve spondilitin varlığı sadece MRG ile STIR ve T1/Gd sekanslarında tesbit edilebilir. MRG, hem anterior hem posterior spinal değişiklikleri, spondilodiskit, diskit, artrit ve küçük intervertebral eklemlerdeki enteziti ayırdettirir. MRG; Aşil tendiniti ve plantar fasiit gibi periferik entezik değişikliklerin saptanmasında yardımcı olur.

Spinal MRG’ler, hastalığa ait spinal inflamatuvar erken dönemdeki değişikliklerin tanısında yararlıyken erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerin saptanmasında BT, MRG’ye üstün bulunmuştur. BT spinal kırıklar, atlantoaksiyel instabilite, spinal stenoz veya tekal divertiküllerin tanısında, kauda equina ile ilişkili araknoid divertiküllerin gösterilmesinde yararlı olabilir [1,18].

Ultrasonografi AS’de çoğunlukla periferik eklem tutulumunun ve entezitin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik olarak entezitin saptanmadığı durumlarda entezitin objektif belirlenmesi tanıya önemli katkı sağlayabilmektedir [71].

Tablo 7: Sakroiliak eklemlerdeki tipik MRG lezyonları:

*Aktif inflamatuvar lezyonlar (STIR / gadolinyum sonrası T1):
Kemik iliği ödemi (osteit)
Kapsülit
Sinovit
Entezit
*Kronik inflamatuvar lezyonlar (Normal T1):
Skleroz
Erozyonlar
Yağ depolanması
Kemik köprüler / Ankiloz

Sakroiliak eklem MRG'de STIR'daki hiperintens sinyal güçlü ise aktif inflamasyonu gösterme olasılığı artar. Ancak etkilenmiş görülen kemik iliği alanları periartiküler yerleşimli olmalı, geniş alanlara yayılmamalıdır. Bu görüntünün tek kesitte bulunması sakroileit için yeterli değildir, birkaç kesitte görülmesi gerekir. T1 ağırlıklı sekansta periartiküler yağ depolanmasının hiperintens sinyal olarak görülmesi; kronik inflamasyonun erken dönem bulgusu olarak kabul edilmelidir.

2.9. Ayırıcı Tanı

Lumbosakral disk hernisi, diğer SpA'lar, inflamatuvar barsak hastalığındaki artritler, Reiter sendromu, PsA, lumbosakral apofizyal ve intervertebral eklemlerin dejeneratif hastalığı, Forrestier hastalığı (Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi), Osteitis kondensas ilei ve septik sakroileit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Forrestier hastalığı proliferatif tip osteoartrittir. Apofizyal ve SİE'ler tutulmaz. Osteitis kondensas ilei, iliak subkondral kemiğin asemptomatik sklerozudur. Skleroz sadece iliak taraftadır. AS ile radyolojik olarak karışabilir. Septik sakroileit akut bir olaydır. Ancak radyolojik bulgular AS ile karışabilir.

2.10. Hastalık Şiddetinin Belirlenme İndeksleri

Hastalığın şiddeti aşağıda belirtilen indeksler kullanılarak belirlenebilir:

- BASFİ
- BASDAİ
- BASMİ
- Dougados Fonksiyonel İndeks
- Entezit değerlendirmeleri (MASES)

Klinikte en sık kullanılan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi, modifiye shcober testi, el-yer mesafesi ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Göğüs ekspansiyonunda 2.5 cm'in altında kısıtlanma AS tanısında önemli olsa bile bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında benzerlik olduğu unutulmamalıdır. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişme duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek BASMİ geliştirilmiştir. BASMİ ile

radlyolojik değerlendirme arasında da gcl bir ilişki bulumuŐ, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluŐu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiŐtir [107]. Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirdiği bir çalışmada modifiye schober, el-yer mesafesi ve servikal rotasyonun hastalık ile değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu gösterilmiştir [108].

BASDAİ; AS'nin başlıca 5 semptomu hakkında 6 skorunun yanıtlanmasında kullanılan 10 cm'lik görsel analog skalalardan oluşur:

Semptomlar;

- Yorgunluk
- Omurga ağrısı
- Eklem ağrısı / ŐiŐlik
- Lokalize hassasiyet
- Sabah tutukluğudur.

Her semptomu eşit ağırlık vermek için sabah tutukluğu hakkında iki skorun ortalaması alınır (soru 5 ve 6). Ortaya çıkan 0 ile 50 arasındaki skor 5'e bölünerek 0 ile 10 arasındaki nihai skor elde edilir. BASDAİ skoru ne kadar yüksekse hastanın AS nedeniyle fonksiyonel kısıtlılığı okadar fazladır. BASDAİ 30 saniye ile 2 dakika arasında tamamlanır [109,110].

İŐlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan BASFİ, değişme, duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiştir ve Dougados Fonksiyonel İndeksi'nden daha üstün bulunmuştur [111]. Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine de yararlı bir ölçek olan Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAİ ve BASFİ arasında iyi korelasyon saptanmıŐ, hasta açısından hastalık aktivitesi ve iŐlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu belirlenmiştir[112].

Entezis değerlendirilmesinde MASES indeksi kullanılmaktadır. Bu indekste bilateral ilk ve yedinci kostokondral eklemler, anterior ve posterior superior iliak çıkıntı, krista iliaka, kalkaneusun posterior yüzeyine aşıl tutunma bölgesi ve 5.lumbal çıkıntı bölgesinde entezis değerlendirilir [75].

Sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyolojik yöntemlerden tanıda da yararlanılmaktadır. Radyolojik değerlendirmenin standardizasyonu sağlamak amacıyla geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath Ankilozan spondilit Radyoloji İndeksi (BASRİ), Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (SASOS) ve Modified Stokes Ankylosing Spondilitis Spinal Score (mSASSS)'un değişme duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin mSASSS olduğu saptanmıştır [103,113].

SASOS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, mSASSS hem lomberde, hemde servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRİ daha yaygın olarak kullanılmaktadır. İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak görüntülenmesi için MRG ve USG radyolojik incelemeden daha duyarlı sonuçlar vermektedir[71,114]. MRG radyolojik değişiklik oluşmadan önce inflamasyonu gösterir. Erken tanıda maliyetine değer olduğu saptanmıştır, ancak klinik uygulamada takip için pahalı bir yöntemdir. Son yıllarda kronik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkileri ve bunların standart biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlayan hem genel, hem de hastalığa özgü ölçekler geliştirilmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Hastalık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire- HAQ)'nin SpA'larda kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi (HAQ-S) ve Artrit Etkilenme Ölçümü (Arthritis Impact Measurement Scale-AIMS) 2'nin AS'ye özgü versiyonu (AS-AIMS 2) gibi ölçekler hastalığın hasta üzerinde etkilerini değerlendirmeye yardımcı olsa da, hastanın bakışı açısından, doğrudan yaşam kalitesini yansıtmamaktadır. Genel yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri olarak pek çok hastalıkta kullanılan Nottingham Sağlık Profili (NSP), kısa form-36 (KF-36) ise bozukluk ve yetiyetimi üzerine yoğunlaşmış ölçeklerdir. AS'de yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – ASQoL) hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir [115]. Hastanın yaşam beklentileri, hastalığının bu beklentiler üzerinde etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilen Hastanın Oluşturduğu İndeks'in (Patient

Generated Index- PGI) de ASQoL, BASDAİ ile iyi korelasyon gösteren, geçerli ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir[116].

2.11. Tedavi

Hedeflenen amaç ağrıların kontrolü, iskeletin hareketlerinin korunması ve deformitelerin gelişmesine engel olmaktır. AS için spesifik bir tedavi yoktur. Hastanın eğitimi, postür kontrolü ve egzersizler önem taşımaktadır.

2.11.1. İlaç Tedavisi

AS'te kullanılan ilaçlar 3 grupta değerlendirilebilir:

1. İlk grup, hastalığıdaki ağrıyı ve omurganın hareket sınırlamasını kontrol eden ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içinde NSAİİ yer alır.
2. İkinci grupta eğer NSAİİ ile yeterli yanıt alınamaz veya bu ilaçların yan etkileri çıkarsa eklenebilecek ilaçlardır. Bu grupta da analjezikler, kas gevşeticiler ve düşük doz kortikosteroid yer alır.
3. DMARD grubu ilaçlardır. Romatoid artritte kullanılanlarla aynıdır, ancak ankilozan spondilitte genellikle ilk olarak Sulfasalazin tercih edilir.

NSAİİ'ler anti-inflamatuvar ve analjezik olarak kullanılırlar. İndometasin, Fenilbutazon, Naproksen, Sulindak, Piroksikam, Tolmetin vb. kullanılabilir. NSAİİ'lerin AS'nin farmakolojik tedavisinde çok önemli bir yeri vardır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'larda tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık kötü prognoz göstergesidir. Klinik deneyimler aktif hastalığı olan hastalarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'lerin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, siklooksijenaz (Cox-2) inhibitörlerini de içeren NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayacak şekilde gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri tartışmalıdır [117]. Ağrıyı ve tutukluğu 48-72 saat sonra hızlı bir şekilde azaltırlar. İndometazin sık kullanılan bir NSAİİ'dir. Diğer NSAİİ'ler de çoğunlukla kullanılır ve AS'de hiç birinin daha etkin olduğu gösterilmemiştir. İndometazin kullanımı, kazanılan rahatlamanın düzeyine ve semptomların şiddetine göre ayarlanmalıdır. Çoğu NSAİİ etkinlikle kişisel farklılıklar gösterebilirler [118]. Altın tuzları, Klorokin ve D-penisilamin bu hastalıkta etkili değildir.

Kortikosteroid'lerin çeşitli DMARD'ları ve NSAİİ'ları tolere edemeyen ya da yanıt vermeyen hastalarda denenebileceği bildirilmektedir. Ancak diğer romatizmal hastalıklara göre kortikosteroidler AS'de daha az etkilidir. Uzun süreli kullanımları osteoporoz ve vertebral fraktürlere yol açabilir. Çok ağrılı akut ataklarda IV pulse KS tedavisi uygulanabilir. Gerektiğinde akut inflamasyon bulunan tek eklem, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Diğer tedavi ajanları ile kontrol altına alınamayan şiddetli inflamasyon bulguları olan hastalara, sistemik kortikosteroid tedavisi önerilebilir ancak AS'te kortikosteroid kullanımı oldukça sınırlıdır. Sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar yeterli değildir [1,18].

Sulfasalazin ile ilgili geniş hastalık serilerinde ve metaanalizlerde; plasebo kontrolüne göre yanıtın farklı olmadığı belirtilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı ve SpA arasındaki ortak ilişki ile birlikte, SpA olan hastaların ileumunda inflamatuvar lezyonların tanımlanmış olması nedeni ile AS'de Sulfasalazin kullanımı gündeme gelmiştir[1]. Aslında omurga tutulumunda etkisinin bulunmadığı kabul edilmektedir ama periferik artrit varlığında kullanılabilir. Tedavi dozu normalde 2gr/gün'dür, 3gr/gün'e kadar artırılabilir. Tedavinin etkisiz olduğuna karar vermeden önce 4 ay süre ile kullanılmalıdır [119].

Bifosfanat'ların, hayvan modellerinde artriti etkilediği gösterilmiş ve osteoklastların apoptozunu uyardığı bilinmektedir. Bifosfanat olan **Pamidronatın** ilk infüzyonundan hemen sonra eklem ağrılarının arttığı ancak 6 ay süreyle BASDAİ ve BASFI'de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.

7.5-15 mg/hafta dozlarda **Metotreksat** kullanımında, hem periferik hem de aksiyel eklem tutulumunda plasebo kullananlara göre farklı olmayan bir etki saptanmıştır. BASDAİ'de, Metotreksat alanlarda ve plasebo verilenlerde anlamlı klinik düzelme saptanmamıştır. Metotreksatın yarar sağladığı olguların çoğunluğu genç, şiddetli aktif hastalığı olanlardır [18,101].

Leflunomid periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda Leflunomid tedavisinin yeri olabilir; fakat bunun kontrollü çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç vardır. Van Denderen JC ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Leflunomid tedavisinin aktif AS'li hastalarda anlamlı iyileşme sağlamadığı belirtilmiştir [120-121].

Anti-TNF ajanlar AS'de etkilenen eklemlerde T hücreleri ve makrofajların varlığı, bu hücrelerden de TNF salımının arttığı gösterilmiştir [122]. Bu nedenle TNF- α 'yı bloke eden ajanların hastalığın gelişimini yavaşlatabileceği düşünülmüştür [123]. ASAS tedavi stratejisi; aksiyal tutulumunda NSAİİ'lara yanıtızlık (en az 3 ay ve 2 farklı NSAİİ ilaç, maksimum doz yada tolere edilebilen doz), periferik tutulumunda ise Sulfasalazin kullanımına cevapsızlık (4 ay, 3gr/gün), entezit varlığında ise en az 2 kere lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumlarında anti-TNF ajan kullanımı şeklinde belirlenmiştir [124]. Standart tedavide başarısızlık, en az 4 hafta boyunca BASDAİ \geq 4, uzman görüşü (persiste eden yüksek CRP veya ESH düzeyleri, hızlı radyografik progresyon, doktora başvurma anında mevcut eklem hasarı, koksartroz, üveit varlığı) tedavide anti-TNF ajanların tercih edilme kriterleri olarak belirlenmiştir [125]. Tedaviye yanıtı değerlendirme 6-12. hafta arasında yapılmalıdır. Tedaviye yanıt, hastanın global hastalık değerlendirmesi, ağrı değerlendirilmesi (genel ağrı ve gece ağrısı), Fonksiyonel değerlendirme (BASFI), inflamasyon (BASDAİ sabah tutukluğu soruları) en az 3'ünde \geq %20 iyileşme yada 100 birimlik VAS üzerinde \geq % 10 birim iyileşme olması olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir parametrede %20'den fazla kötüleşme olmamalıdır [126]. Anti-TNF ajanlar, hastalarda inflamasyon bölgesindeki TNF düzeyinde belirgin azalmaya neden olur. İnfliksımab, Adalimumab ve Etanersept, ASAS , BASFİ ve BASDAİ'de belirgin iyileşmeye yol açmıştır. Ancak son veriler; Anti-TNF ilaçların inflamasyonu kontrol etmesine rağmen, entezopatinin oluşmasını ve kalsifikasyonları çok da engellemediğini göstermektedir. Etanercept (50mg /SC/ haftalık), Adalimumab (40mg /SC/ 14 gün) ve İnfliksımab (5mg/Kg/ infüzyon / 6-8 hafta) dozlarında kullanılmaktadır.

2.11.2. Radyoterapi

1940'lı yıllarda semptomlarda dramatik iyileşmeye neden olmasından dolayı uygulanmış, fakat hastalarda lösemi geliştiği görülmüştür. Bu nedenle artık bu tedavi kullanılmamaktadır.

2.11.3. Cerrahi Girişimler

Eklemlerde fonksiyon kaybı geliştiğinde uygulanabilir. Total kalca ve diz protezine sıklıkla başvurulur. Ağır spinal kifoz geliştiğinde lomber ve servikal osteotomi, temporomandibular eklem ankilozunda kondiler rezeksiyon, atlantoaksiyal subluksasyonda stabilizasyon denenebilir [127].

2.11.4. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi AS tedavisinin farmakolojik olmayan kısmının en önemli parçasıdır. Temel amaçlar; ağrı ve tutukluk semptomlarını iyileştirmekle birlikte spinal mobilitedeki kısıtlanma ile dizabilite gelişimini önlemek ve azaltmaktır. Her hastaya ilk tanı konulduğunda; omurgaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, postür ve göğüs ekspansiyonunu koruyacak egzersizler, spinal ekstansör kas grubunun güçlendirme egzersizleri gösterilmeli ve bu egzersizlerin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmalıdır. Su içi ve kaplıca ortamlarında egzersiz; vücut ağırlığının ortadan kaldırılmasında ve maksimum eklem hareketinin kazanılmasında fayda sağlamaktadır. Yüzeysel soğuk-sıcak uygulamaları, analjezik akımlar (orta ve alçak frekanslı akımlar), derin ısıtıcı ajanlar (ultrason, kısa dalga diyatermi) gibi fizik tedavi ajanları, eklem hareket açıklığının artırılmasında, ağrının azaltılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur [18]. Literatürde AS hastalarına uygun fizik tedavi uygulamalarında grup egzersiz programlarının daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmektedir. Ev egzersiz programlarıyla karşılaştırıldığında gözetim altında yapılan egzersizlerin spinal mobilitiyi geliştirmede daha etkili olduğu savunulmaktadır. Yine bu popülasyonda egzersizin eklem mobilitesi ve fonksiyonel kapasiteyi artırarak ağrı ve depresyonu azalttığı yönünde çalışmalar vardır (128, 129 ve 130). Kognitif davranışsal eğitim yaklaşımları ile kişinin hastalığı ile ilgili bilgilendirilmesi çeşitli yaşam stili modifikasyonlarının sağlanması yine hastalık algılanışı ve yaşam kalitesine olumlu etkilerde bulunarak medikal tedaviye katkıda bulunmaktadır.

2.12. Prognoz

Bir kaç uzun süreli çalışmanın sonucunda, AS'li hastaların çoğunda prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Yalnızca %10-20'lik bir grupta, uzun süreli

fonksiyon kısıtlılığı olabilir. Prognozu tahmin etmede bazı faktörler yardımcı olabilir. ESH 30mm/h üzerinde, kalça artrit, bel omurgalarında hareket kısıtlılığı, daktilit, oligoartrit, hastalığın 16 yaş veya daha öncesinde başlaması ağır klinik gidiş göstergeleri iken hastalığın şiddetli başlaması, eklem dışı komplikasyonlarının olması, tedaviye başlandığı dönemde hastalığın şiddeti, tedavinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu önemlidir. Erken yaşta gelişen kalça tutulumu, boyun omurlarındaki ankiloz prognozu ağırlaştırmaktadır. AS hastalarının çoğunluğu normal populasyonla eşit bir ömre sahiptir. Semptomlar sürekli veya aralıklı olarak yıllarca devam edebilir. Bazı ağır vakalarda, aksiyal ve periferik eklemlerde füzyon gelişmesine neden olabilir. Aort yetmezliği, amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği, atlanto-aksiyal subluksasyon ve medulla spinalis basısı ölüm nedenleridir [131].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Çalışmaya 30.03.2017 – 30. 03. 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı ve FTR Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli 24 Ankilozan Spondilit hastası (1. grup), 20 nr-axSpA hastası (2.grup) ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 30 kişi kontrol grubu olarak (3.grup) dahil edildi. AS tanımlamasında mNY kriterleri kullanıldı. Aksiyel spondiloartrit hastalarının (1. ve 2. grup) tümü ASAS tarafından geliştirilmiş olan sınıflandırma kriterlerini karşılıyordu. 3. grup ise ASAS tarafından belirlenen İBA kriterlerini karşılamıyordu. Çalışmaya alınan hastalar, FTR Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde muayenesi ve tetkikleri yapıldıktan sonra SpA tanısı alan hastalar arasından seçildiğinden ve hastalardan ek tetkik istenmediğinden dolayı çalışmaya ayrı bir bütçe ayrılması gerekmemiştir. Çalışmaya başlanmadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulun'dan 27.03.2017 tarih ve 06-288-17 sayılı yazısı ile onay alındı.

Araştırmaya dahil olma ve olmama kriterleri:

Ankilozan spondilit hastaları için:

Dahil olma kriterleri:

- 18-45 yaş arası olan
- ASAS sınıflandırma kriterlerine göre Aksiyel spondiloartrit tanısı almış olan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Dahil olmama kriterleri:

- AS dışında herhangi bir inflamatuvar artriti olan
- Malignite öyküsü olan
- Aktif tüberkülozu olanlar veya yüksek enfeksiyon riski taşıyanlar
- Hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar
- Gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar
- Daha önce aşı tendonuna enjeksiyon yapılanlar, ameliyat geçirenler

-Steroid kullananlar

-Hiperparatiroidi, paget veya hipoparatiroidi gibi metabolik hastalıkları olanlar

Nonradyografik aksiyel spondiloartropati hastaları için:

Dahil olma kriterleri:

- 18-45 yaş arası olan
- ASAS sınıflandırma kriterlerine göre Nonradyografik Aksiyel spondiloartrit tanısı almış olan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden nr-axSpA hastalar

Dahil olmama kriterleri:

- Nonradyografik Aksiyel SpA dışında herhangi bir inflamatuvar artriti olan
- Malignite öyküsü olan
- Aktif tüberkülozu olanlar veya yüksek enfeksiyon riski taşıyanlar
- Hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar
- Gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar
- Daha önce aşil tendonuna enjeksiyon yapılanlar, ameliyat geçirenler
- Steroid kullananlar
- Hiperparatiroidi, paget veya hipoparatiroidi gibi metabolik hastalıkları olanlar

Kontrol grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- 18-45 yaş arası olan
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler

Dahil olmama kriterleri:

- Kronik aksiyel ağrı yakınması olan (bel ağrısı ve boyun ağrısı)
- İnflamatuvar karakterde bel ve boyun ağrısı olan
- ASAS kriterlerini karşılayan
- Tanısı konulmuş romatizmal hastalığı olan
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olanlar

3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme

Aksiyel spondiloartropatili hastaların rutin kontrole geldiklerinde demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, kilo, boy, semptomların başlama tarihi, tanı alma tarihi, kullandığı ilaçlar gibi) ve takipleri sırasında rutin istenen ESH, CRP değerleri

ve tanıda kullanılan HLA-B27 sonucu kaydedildi. Modifiye New York kriterlerine göre pelvis grafisinde SİE'ler derecelendirildi. Hastaların mevcut Sakroiliak eklem MRG bulguları kaydedi. Hastaların çalışmaya alındıklarındaki BASDAİ (Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASDAI) [132], BASFİ (Bath ankylosing spondylitis functional index[111], metrolojik olarak değerlendirilmesi için Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMİ), MASES ve ASDAS-CRP değerleri hesaplandı. Hastaların radyografik değerlendirilmesi m-SASSS'a (Modified Stokes Ankylosing Spondilitis Spinal Score)[133] göre yapıldı.

Yeni tanı AS ve nr-ax-SpA hastalarında USG ile aşil entezitinin araştırılması planlanan çalışma, kas-iskelet sistemi USG eğitimi alan iki deneyimli romatolog tarafından karanlık bir odada gerçekleştirildi. Aşil ultrasonografisi bilateral uygulandı. (Kullanılan cihaz özellikleri: Cihazın markası / Tipi/ Adı: GE Logio P5 Marka Ultrason, Seri Numarası: GE-114118SU3. Cihaz İçerik: ARTronic Marka Güç Kaynağı ve 1 Adet Prob). Klinik değerlendirmeler ve USG ölçümleri ayrı ayrı yapıldı, araştırmacılar diğer araştırmacının elde ettiği sonuçları, ve değerlendirdiği hastaların klinik özelliklerini bilmiyorlardı. Aşil entezopati puanı OMERACT tarafından entezopatiler için tanımlanan puanlama sistemine göre hesaplandı. Yapılan değerlendirmeler Tablo 8'de özetlenmiştir:

Tablo 8: Aşil tendonun kalkaneus kemiğine yapıştığı bölgede entezopati bulguları

Parametre	Teknik / gözlem
Tendon ekojenitesi	Tipik fibriler ekotekstürün kaybı
	Fibriler ekotekstür kaybı ile birlikte fokal hipoekoik alanlar*
	Tendonlarda hiperekoik lekeler şeklinde ortaya çıkan kalsifikasyonlar*
Tendon kalınlığı	Tendon kalınlığı, tendonun kalkaneus kemiğine yapıştığı en kalın bölüm Puan: 0-5.3mm; puan: 1-5.3 ile 6.3 arası; puan: 2-6.3 mm'den kalın
Tendon vaskularitesi	Tendonda doppler sinyali*
Entez ekojenitesi	Fibriler ekotekstür kaybı olan sınırlanmış hipoekoik alanlar*
	Hiperekoik lekeler şeklinde ortaya çıkan kalsifikasyonlar*
Entez vaskularitesi	Entezitin doppler sinyali*
Bursun büyüklüğü	Bursun genişlemesi, bursa çapında artış ile tanımlanır (içindeki bastırılabilir oneko veya hipoekoik alanlar); (puan: 0-2mm'den az, puan: 1-2 ile 4 mm arasında, puan: 2- 4 mm'den büyük)
Bursun vaskularitesi	Bursa içersinde doppler sinyali*
Kemik profili	Kalkaneus kemiğin erozyonları; iki dik düzlemde görünen kemik profilinin devamsızlığı (puan:0 erozyon yok, puan: 1-0.1 ile 2 mm arasında, puan 2: 2 mm'den büyük)*

***puanlama sistemi 0-2 arasında değişir; 0:yok, 1: hafif-ılımlı, 2: şiddetli**

3.3. Uygulanan Yaklaşım ve Yöntemler

1. Ultrasonografide elde edilen total entezit skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
2. MASES'te elde edilen skorun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması .
- 3.Total m-SASSS skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
- 4.ASDAS skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
- 5.BASDAI skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
- 6.BASFİ skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
- 7.BASMI skorunun 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması.
- 8.HLA-B27 değerinin 1. ve 2. gruplar arasında karşılaştırılması , Aşil enteziti ile ilişkisinin değerlendirilmesi.
- 9.Demografik faktörlerin (yaş, cinsiyet, BMI, ...)3 grup arası karşılaştırılması ve Aşil enteziti ile ilişkisinin değerlendirilmesi

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS 11.5 paket programı kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde, kategorik değişkenlerin grup kategorilerine göre dağılımlarının test edilmesi amacıyla kıkare ve/veya Fisher'in kesin kıkare testi, sürekli değişkenlerin ortalama ve/veya ortancalarının karşılaştırılması amacıyla ise grup sayısı 2 olanlarda Mann Whitney U testi , Grup sayısı iki ve daha fazla olanlarda (ANOVA) Tek Yönlü Varyans Analizi ve/veya Kruskal Wallis Varyans Analizi, değişkenler arasındaki korelasyonlar için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Sonuçların özetlenmesi amacıyla ortalama \pm standart sapma ile ortanca (minimum – maksimum) gibi tanımlayıcı istatistiklerin yanında frekans sıklıkları ve yüzdeler verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 74 hasta, 24 Ankilozan Spondilit hastası (1. grup), 20 nr-axSpA hastası (2.grup) ve 30 kişi kontrol grubu olarak (3.grup) dahil edildi. Hastaların temel demografik verileri (Tablo 9 A ve B' de) verilmiştir.

Üç grup yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=.030$) (Tablo 9A). AS ve kontrol gruplarının arasında anlamlı fark varken ($p=.025$), AS – nr-axSpA ve nr-axSpA – kontrol gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=.193$ ve $p=.764$).

Üç grup BMİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=.023$). (Tablo 9A). AS ve kontrol gruplarının arasında anlamlı fark varken ($p=.036$), AS – nr-axSpA ve nr-axSpA – kontrol gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=.984$ ve $p=.050$).

Tablo 9A: Hastaların temel demografik özellikleri

Parametreler	Ankilozan Spondilit				nr-axSpA				Kontrol				P
	\bar{x}	SS	Ortanca min	max	\bar{x}	SS	Ortanca min	max	\bar{x}	SS	Ortanca min	max	
Yaş (yıl)	37.50	5.58	38.00		33.35	8.24	33.00		31.77	8.98	29.00		.030
			24	45			18	45			19	45	
BMİ (kg/m^2)	27.37	5.28	26.47		27.12	5.30	27.79		24.01	4.15	23.62		.023
			18.65	39.06			18.79	39.19			18.70	38.30	

Demografik özelliklerinde üç grup cinsiyet açısından ($p=.910$) ve AS - nr-axSpA gruplar arası kullanılan ilaç açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=.876$).

Meslek, ek hastalık ve eğitim açısından istatistiksel olarak bulunan fark anlamlıydı. ($p=.005$, $p=.002$ ve $p=.001$) (Tablo 9B).

Tablo 9B: Hastaların temel demografik özellikleri

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		Kontrol		P	
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	17	70.8	13	65.0	20	66.7	.910
	Erkek	7	29.2	7	35.0	10	33.3	
Meslek	Ev hanımı	8	34.8	7	36.8	1	3.3	.005
	Çalışan	15	62.5	12	63.2	29	96.7	
Ek Hastalık	Yok	13	54.2	8	40.0	26	86.7	.002
	Var	11	45.8	12	60.0	4	13.3	
Eğitim	İlk + Orta	7	29.2	5	25.0	2	6.7	.001
	Lise	8	33.3	10	50.0	4	13.3	
	Üniversite	9	37	5	25.0	24	80.0	
Kullanılan İlaç	Yok	3	12.5	4	20.0	--	--	.876
	NSAİİ	19	79.2	14	70.0	--	--	
	NSAİİ + SLZ	2	8.3	2	10.0	--	--	

AS ve nr-axSpA grupları klinik olarak karşılaştırıldığında nr-axSpA grubunda (%60) AS grubuna (%45.8) ek hastalık saptandı.(Tablo 10)

Tablo 10: Gruplar arası ek hastalıklarının karşılaştırılması

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%
Ek Hastalık						
Yok	13	54.2	8	40.0	26	86.7
Endokrin (En)	1	4.2	2	10.0	2	6.7
Gastrointestinal (Gİ)	3	12.5	1	5.0	1	3.3
Kardiyovasküler (KV)	0	0.0	2	10.0	1	3.3
Solunum Sistem (SS)	2	8.3	2	10.0	0	0.0
Genitoüriner (GÜ)	2	8.3	1	5.0	0	0.0
Santral sinir system (SSS)	1	4.2	1	5.0	0	0.0
KV + SSS	1	4.2	1	5.0	0	0.0
En + GÜ	1	4.2	0	0.0	0	0.0
En + GÜ + SSS	0	0.0	1	5.0	0	0.0
En + KV	0	0.0	1	5.0	0	0.0

AS ve nr-axSpA grupları semptom ve tanı süresi açısından karşılaştırıldığında tanıda gecikme AS grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (P=.009) (Tablo 11).

Tablo 11: AS ve nr-axSpA hastaların semptom ve tanı süresi

Parametreler	Ankilozan Spondilit			nr-axSpA			P
	\bar{x}	SS	Ortanca min max	\bar{x}	SS	Ortanca min max	
Semptom süre(ay)	107.50	85.91	84.00 12 300	50.75	50.78	36.50 2 204	.009
Tanı süre(ay)	15.04	21.50	3.00 1 72	11.20	8.70	12.00 1 24	.595

Hastaların ekstraartiküler tutulum oranları ve sayıları, ayrıca HLA-B27 durumları ve ASAS axiyel SpA tanımlamasındaki SpA ilişkili bulguları tablo 12’ de gösterilmiştir. Mevcut verilere göre AS ve nr-axSpA hastaları arasında; inflamatuvar bel ağrısı, artrit,entezit, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, NSAID’e yanıt, HLA-B27 ve SpA aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.(Tablo12 ve 13).

Tablo12: AS ve nr-axSpA hastalarında ekstraartiküler tutulum oranları, sayıları ve HLA-B27 durumları

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		P	
		n	%	n		%
İBA	Yok	5	20.8	2	10.0	.428
	Var	19	79.2	18	90.0	
Artrit	Yok	19	79.2	11	55.0	.087
	Var	5	20.8	9	45.0	
Entezit	Yok	9	37.5	8	40.0	.865
	Var	15	62.5	12	60.0	
Üveit	Yok	23	95.8	20	100.0	1.000
	Var	1	4.2	0	0.0	
Daktilit	Yok	22	91.7	17	85.0	.646
	Var	2	8.3	3	15.0	
İBH	Yok	19	79.2	20	100.0	.053
	Var	5	20.8	0	0.0	
NSAİİ-Yanıt	Yok	5	20.8	3	15.0	.710
	Var	19	79.2	17	85.0	
HLA - B27	Yok	18	75.0	15	75.0	1.000
	Var	6	25.0	5	25.0	

Tablo 13: AS ve nr-axSpA hastalarında ASAS kriterlerine göre aile öyküsünün karşılaştırılması

Parametreler		Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		P
		n	%	n	%	
AS	Yok	17	70.8	16	80.0	.484
	Var	7	29.2	4	20.0	
PsA	Yok	23	95.8	19	95.0	1.000
	Var	1	4.2	1	5.0	
Üveit	Yok	22	91.7	17	85.0	.646
	Var	2	8.3	3	15.0	
ReA	Yok	22	91.7	19	95.0	1.000
	Var	2	8.3	1	5.0	
İBH	Yok	20	83.3	19	95.0	.356
	Var	4	16.7	1	5.0	

ASAS kriterlerine göre görüntülemelerde sakroileit evrelerini AS ve nr-axSpA grupları arası karşılaştırdığımızda AS grubunda evre 2 ve 3 daha yüksek oranlarda saptanırken (sırasıyla %33.35 ve %52.05), nr-axSpA grubunda 1 ve 2 (sırasıyla %55 ve %42.5) daha yüksek oranlarda saptandı.(p=.000) (Tablo 14).

Tablo 14: ASAS kriterlerine göre görüntülemeye sakroileit evreleri

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		P
	n	%	n	%	
Sağ					.000
<i>Evre 0</i>	0	0.0	0	0.0	
<i>Evre 1</i>	1	4.2	10	50.0	
<i>Evre 2</i>	9	37.5	10	50.0	
<i>Evre 3</i>	11	45.8	0	0.0	
<i>Evre 4</i>	3	12.5	0	0.0	
Sol					.000
<i>Evre 0</i>	0	0.0	1	5.0	
<i>Evre 1</i>	1	4.2	12	60.0	
<i>Evre 2</i>	7	29.2	7	35.0	
<i>Evre 3</i>	14	58.3	0	0.0	
<i>Evre 4</i>	2	8.3	0	0.0	

AS ve nr-axSpA hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 15)

Tablo 15: AS ve nr-axSpA hastalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları ile ilişkili verileri

Parametreler	Ankilozan Spondilit			nr-axSpA			P
	\bar{x}	SS	Ortanca min max	\bar{x}	SS	Ortanca min max	
BASFİ	2.08	1.85	1.75 0 7.2	2.09	1.69	1.65 0 4.8	.953
BASDAİ	3.99	1.66	4.10 0.6 7.0	4.09	1.71	4.40 1.2 7.4	.723
BASMI	2.13	1.22	2.00 0 5	2.40	1.27	3.00 0 4	.333
MASES	4.46	3.61	4.00 0 13	3.50	3.23	3.00 0 13	.385
ASDAS-CRP	2.53	.72	2.45 1.31 4.42	2.37	.80	2.35 0.88 3.80	.487
CRP	6.52	8.99	2.65 0.1 38.3	4.17	4.29	2.85 1 14.1	.540
ESR	12.83	8.02	11.00 3.0 34.0	8.80	4.87	36.50 1.0 18.0	.113

AS ve nr-axSpA hastalarında MASES' e göre Aşıl entezopatisinin değerlendirilmesi iki grup arasında farklılık göstermedi. (p=.477 ve p=.484)(Tablo 16).

Tablo 16: AS ve nr-axSpA hastalarında Aşıl entezopatisinin değerlendirilmesi(MASES)

Parametreler		Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		P
		n	%	n	%	
Aşıl- h- Sağ	Yok	18	75.0	17	85.0	.477
	Var	6	25.0	3	15.0	
Aşıl- h- Sol	Yok	19	79.2	14	70.0	.484
	Var	5	20.8	6	30.0	

Bizim yaptığımız çalışmada AS ve nr-axSpA'lı hastaların radyolojik özellikleri karşılaştırıldığında; MRG' de kemik iliği ödeminin tespit edildiği aktif sakroileit varlığı ve lateral servikal grafide servikal lordoz düzleşmesi bakımından iki grup benzerdi. (p=.203 ve p=1.000)(Tablo 17).

Tablo 17: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler		Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		P
		n	%	n	%	
MR-Sİ	Yok	2	8.3	0	0.0	.203
	Akut	18	75.0	19	95.0	
	Kronik	4	16.7	1	5.0	
SLD	Yok	4	16.7	4	20.0	1.000
	Var	20	83.3	16	80.0	

AS grubunda %33.3 ve nr-axSpA grubunda %25 hastada lomber lateral grafisinde Romanus sign saptandı. (Tablo 18).

Tablo 18: AS ve nr-axSpA radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Lomberde Romanus belirtisi)

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA	
	n	%	n	%
LRS				
Yok	16	66.7	15	40.0
T12	0	0.0	0	0.0
L1	1	4.2	1	5.0
L2	2	8.3	0	0.0
L3	0	0.0	0	0.0
L4	1	4.2	0	0.0
L5	0	0.0	0	0.0
S1	0	0.0	0	0.0
L3 + L4	4	16.7	1	5.0
L4 + L5	0	0.0	1	5.0
T12 + L1 + L2	0	0.0	1	5.0
T12 + L1 + L3	0	0.0	1	5.0

AS grubunda %8.3 ve nr-axSpA grubunda %20 hastada lomber lateral grafisinde Anderson lezyon saptandı. (Tablo 19).

Tablo 19: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Lomberde Anderson lezyonu)

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA	
	n	%	n	%
LAL				
Yok	22	91.7	16	80.0
T12	0	0.0	0	0.0
L1	1	4.2	0	0.0
L2	0	0.0	0	0.0
L3	0	0.0	0	0.0
L4	0	0.0	0	0.0
L5	0	0.0	0	0.0
S1	0	0.0	1	5.0
L1 + L2	0	0.0	1	5.0
L2 + L3	0	0.0	1	5.0
L4 + L5	1	4.2	1	5.0

AS ve nr-axSpA hastalarının m-SASSS evrelemesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 20)

Tablo 20: AS ve nr-axSpA hastalarının radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Modified Stoke Ankylosing Spinal Score -mSASSS)

Parametreler	Ankilozan Spondilit				nr-axSpA			P
	\bar{x}	SS	Ortanca min max	\bar{x}	SS	Ortanca min max		
Lateral servikal	6.96	3.29	7.00 2 11	8.15	3.40	8.50 2 13	.218	
Lateral lumber	6.42	3.17	6.00 1 12	5.55	2.87	5.50 0 10	.485	
Total skor	13.38	5.60	12.00 4 23	13.70	5.65	13.50 4 22	.804	

4.1. Ultrason bulguları

Bu çalışmada USG ile tendon ekojenitesi, tendon kalınlığı, tendon vaskularitesi, entez ekojenitesi, entez vaskularitesi, bursun büyüklüğü, bursun vaskularitesi ve kemik profili bilateral değerlendirildi ve puanlama sistemi 0 ile 2 arasında: *0: yok, 1: hafif- ılımlı ve 2: şiddetli* uygulandı. (Tablo 21)

Tablo 21:Aşıl entezitinin ultrasonografi bulguları ve puanlaması

1.Tendon Ekojenitesi (TE)	TE1.Tipik fibriler ekotekstürün kaybı TE2.Fokal hipoekoik alanlar TE3.Kalsifikasyon
2.Tendon Kalınlığı (TK)	TK1: <5.3 mm:0 puan TK2: 5.3-6.3 mm:1 puan TK3: >6.3mm: 2 puan
3.Tendon Vaskularitesi (TV)	TV Dopler: +/-
4.Entez Ekojenitesi (EE)	EE1.Hipoekoik alan EE2.Kalsifikasyon
5.Entez Vaskularitesi (EV)	EV Dopler: +/-
6.Bursun Büyüklüğü (BB)	BB1: <2 mm:0 puan BB2: 2-4 mm:1 puan BB3: >4mm:2 puan
7.Bursun Vaskularitesi (BV)	BV Dopler: +/-
8.Kemik Profili (KP)	KP1: Erozyon yok:0 puan KP2: Erozyon; 0.1-2 mm:1 puan KP3: Erozyon; >2 mm:2 puan

1.Üç grup tendon ekojenitesinde ekotekstür kaybı açısından karşılaştırıldığında AS ve nr-axSpA gruplarının arasında anlamlı fark yokken ($p=.165$), AS – Kontrol ve nr-axSpA – Kontrol gruplarının arasında istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı. ($p=.000$ ve $p=.000$)(Tablo 22A).

2.Üç grup Entezal bölgede hiperekoik lekeler şeklinde ortaya çıkan kalsifikasyonlar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Sol $p=.012$ ve Sağ $p=.001$). AS ve nr-axSpA gruplarının arasında anlamlı fark yokken (Sol $p=1.000$ ve Sağ $p=.580$), AS – Kontrol ve nr-axSpA – Kontrol gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Sol $p=.009$ ve Sol $p=.010$) ve (Sağ $p=.000$ ve Sağ $p=.005$)(Tablo 22A).

Tablo 22A: Aşıl entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri

Parametreler		Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		Kontrol		P
		n	%	n	%	n	%	
TE1 SOL	Yok	5	20.8	8	40.0	30	100.0	.000
	Var	19	79.2	12	60.0	0	0.0	
TE1 SAĞ	Yok	4	16.7	9	45.0	29	96.7	.000
	Var	20	83.3	11	55.0	1	3.3	
TE2 SOL	Yok	21	87.5	18	90.0	30	100.0	.105
	Var	3	12.5	2	10.0	0	0.0	
TE2 SAĞ	Yok	23	95.8	19	95.0	30	100.0	.511
	Var	1	4.2	1	5.0	0	0.0	
TE3 SOL	Yok	21	87.5	19	95.0	27	90.0	.789
	Var	3	12.5	1	5.0	3	10.0	
TE3 SAĞ	Yok	22	91.7	19	90.0	26	86.7	.896
	Var	2	8.3	2	10.0	4	13.3	
EE1 SOL	Yok	23	95.8	19	95.0	30	100.0	.511
	Var	1	4.2	1	5.0	0	0.0	
EE1 SAĞ	Yok	24	100.0	20	100.0	30	100.0	--
	Var	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
EE2 SOL	Yok	11	45.8	9	45.0	24	80.0	.012
	Var	13	54.2	11	55.0	6	20.0	
EE2 SAĞ	Yok	10	41.7	10	50.0	26	86.7	.001
	Var	14	58.3	10	50.0	4	13.3	

3.Üç grup tendon kalınlığı açısından karşılaştırıldığında AS – Kontrol gruplarının arasında anlamlı fark varken (p= .024). AS ve nr-axSpA, ve nr-axSpA – Kontrol gruplarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= .311 ve p= .331). (Tablo 22B)

Tablo 22B: Aşil entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		Kontrol		P	
	n	%	n	%	n	%		
TV SOL	Yok	22	91.7	20	100.0	30	100.0	.173
	Var	2	8.3	0	0.0	0	0.0	
TV SAĞ	Yok	23	95.8	20	100.0	30	100.0	.595
	Var	1	4.2	0	0.0	0	0.0	
EV SOL	Yok	23	95.8	20	100.0	30	100.0	.595
	Var	1	4.2	0	0.0	0	0.0	
EV SAĞ	Yok	23	95.8	20	100.0	30	100.0	.595
	Var	1	4.2	0	0.0	0	0.0	
BV SOL	Yok	24	100.0	20	100.0	30	100.0	--
	Var	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
BV SAĞ	Yok	22	91.7	20	100.0	30	100.0	.173
	Var	2	8.3	0	0.0	0	0.0	

4.Üç grup arasında tendon vaskularitesi, entez vaskularitesi, bursun büyüklüğü, bursun vaskularitesi ve kemik profili açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 22C)

Tablo 22C: Aşıl entezitinin ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik bulguların verileri

Parametreler		Ankilozan Spondilit		nr-axSpA		Kontrol		P
		n	%	n	%	n	%	
TK SOL	A	17	70.8	18	90.0	29	96.7	.048
	B	5	20.8	2	10.0	1	3.3	
	C	2	8.3	0	0.0	0	0.0	
TK SAĞ	A	18	75.0	14	70.0	27	90.0	.205
	B	3	12.5	4	20.0	3	10.0	
	C	3	12.5	2	10.0	0	0.0	
BB SOL	A	13	54.2	12	60.0	23	76.7	.216
	B	6	25.0	7	35.0	4	13.3	
	C	5	20.8	1	5.0	3	10.0	
BB SAĞ	A	13	54.2	15	75.0	19	63.3	.110
	B	6	25.0	5	25.0	4	13.3	
	C	5	20.8	0	0.0	7	23.3	
KP SOL	A	18	75.0	18	90.0	29	96.7	.108
	B	5	20.8	2	10.0	1	3.3	
	C	1	4.2	0	0.0	0	0.0	
KP SAĞ	A	17	70.8	16	80.0	28	93.3	.125
	B	5	20.8	4	20.0	2	6.7	
	C	2	8.3	0	0.0	0	0.0	

Korelasyon tabloları

GS (gray scale), tipik fibriler ekotekstürün kaybı, tendon hipoekojenitesi, tendon kalsifikasyonu, tendon kalınlığı, entezit hipoekojenitesi, entezit kalsifikasyonu, bursun büyüklüğü, kemik profili, (0-16 aralığında semikantitatif skorlar), power doppler (PD), tendon seviyesindeki sinyal, entezal düzeyinde sinyal, bursit seviyesindeki sinyal (0-6 aralığında semikantitatif skorlar), TS (total additive score) PD+GS puanlarının toplamı (0-22 aralığında semikantitatif skorlar) olarak hesaplandı.

Tablo 23: İnflamasyonun göstergesi olan ultrason bulgularının sınıflandırılması

Ultrason bulguları	Puan aralığı (her Aşil entezisinde)
Grey Skala Skoru (GS)	
Tipik fibriler ekotekstürün kaybı	0-2
Tendon hipoekojenitesi	0-2
Tendon kalsifikasyonu	0-2
Tendon kalınlığı	0-2
Entezit hipoekojenitesi	0-2
Entezit kalsifikasyonu	0-2
Bursun büyüklüğü	0-2
Kemik profili	0-2
Total GS skoru	0-16
Power Doppler Skoru(PD)	
PD Tendon seviyesinde	0-2
PD Entezis seviyesinde	0-2
PD Bursa seviyesinde	0-2
Total PD Skoru	0-6
Total ultrason skoru	0-22

AS ve nr-axSpA grupları karşılaştırıldığında, ultrason bulgularında (GS, PD ve TS) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=.093, p=.192 ve p=.093). (Tablo24)

Tablo 24: AS ve nr-axSpA hastalarında ultrason bulguları (GS, PD ve TS)

Parametreler	Ankilozan Spondilit			nr-axSpA		P	
	\bar{x}	SS	Ortanca min max	\bar{x}	SS	Ortanca min max	
Power Doppler (PD)	0.29	1.08	0.0 0.0 5.0	0.00	0.00	0.0 0.0 0.0	.192
Grey Skala (GS)	5.91	3.46	4.50 2 14	4.05	2.79	3.50 0.0 9	.093
Total skor (PD+GS)	6.20	4.25	4.50 2 19	4.05	2.79	3.50 0.0 9	.093

AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarını USG bulguları ile karşılaştırdığımızda AS grubunda PD ve MASES toplam skoru arasında pozitif korelasyon bulundu (p=.045; korelasyon katsayısı:0.413).(Tablo 25)

Tablo 25: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının PD ile korelasyonu

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA	
	r °	P	r °	P
BASDAI soru 4	0.028	.896	-	-
BASDAI Total	0.087	.687	-	-
CRP	0.369	.076	-	-
ESR	0.213	.318	-	-
BASMI TOPLAM	0.218	.305	-	-
MASES TOPLAM	0.413	.045	-	-
ASDAS-CRP	0.255	.229	-	-
mSASSS-T	0.020	.926	-	-

AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarını GS skalası ile karşılaştırdığımızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 26)

Tablo 26: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının GS ile korelasyonu

Parametreler	Ankilozan Spondilit		nr-axSpA	
	r °	P	r °	P
BASDAI soru 4	-0.262	.216	0.320	.168
BASDAI Total	-0.262	.217	0.252	.284
CRP	0.382	.066	0.116	.625
ESR	0.208	.330	-0.052	.826
BASMI TOPLAM	0.085	.694	0.190	.421
MASES TOPLAM	-0.138	.522	0.305	.191
ASDAS-CRP	0.283	.180	0.287	.220
mSASSS-T	-0.110	.610	0.113	.634

AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarını total skor ile karşılaştırdığımızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 27)

Tablo 27: AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının TS ile korelasyonu

Total Skor					
Parametreler	Ankilozan Spondilit			nr-axSpA	
	r°	P		r°	P
BASDAI soru 4	-0.270	.202		0.320	.168
BASDAI Total	-0.267	.207		0.252	.284
CRP	0.381	.066		0.116	.625
ESR	0.205	.337		-0.052	.826
BASMI TOPLAM	0.081	.708		0.190	.421
MASES TOPLAM	-0.139	.516		0.305	.191
ASDAS-CRP	0.280	.186		0.287	.220
mSASSS-T	-0.110	.608		0.113	.634

AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve USG bulguları arasında korelasyon saptanmadı.(Tablo 28, 29 ve 30)

Tablo 28: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve PD korelasyonu

Parametreler	Ankilozan Spondilit					nr-axSpA				
	\bar{x}	SS	Ortanca		p	\bar{x}	SS	Ortanca		p
Power Doppler			min	max				min	max	
HLA B27					.721					--
<i>Yok</i>	0.38	1.24	0.0	5		0	0.0	0.0	0	
<i>Var</i>	6	0.0	0.0	0		0	0.0	0.0	0	
			0	0				0	0	

Tablo 29: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve GS korelasyonu

Parametreler	Ankilozan Spondilit					nr-axSpA				
	\bar{x}	SS	Ortanca		p	\bar{x}	SS	Ortanca		p
Grey Skala			min	max				min	max	
HLA B27					.224					.735
<i>Yok</i>	6.38	3.64	5	14		4.26	3.03	3	9	
<i>Var</i>	4.5	2.58	3.50	9		3.4	2.07	4	5	
			2	2				0	0	

Tablo 30: AS ve nr-axSpA gruplarında HLA-B27 pozitifliği ve TS korelasyonu

Parametreler	Ankilozan Spondilit				nr-axSpA				
	\bar{x}	SS	Ortanca		\bar{x}	SS	Ortanca		P
Total Skor			min	max			min	max	
HLA B27									.224
<i>Yok</i>	6.77	4.59	5		4.26	3.03	3		.735
<i>Var</i>			2	19			0	9	
	4.5	2.58	3.50		3.4	2.07	4		
			2	9			0	5	

5. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit omurga ve SİE'lerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik olarak aksiyel ve periferik eklem tutulumu yanında ekstraartiküler tutulum ve entezitlerle karşımıza çıkar. Entezit tendonun kemiğe yapışma yerindeki inflamasyon sonucu oluşur ve SpA'ların ana patofizyolojik ve klinik özelliğidir [134,135]. Entezit AS'nin iyi bilinen bir bulgusu [1,72] olup son zamanlarda AS'nin tanı ve tedavisinde önemi daha da artmaktadır. Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu (ASAS) 1998'de entezit varlığını AS değerlendirme bulgularına dahil etmiştir [136] , ayrıca entezit aksiyel SpA sınıflandırmasında başlı başına bir özellik olarak yer almaktadır [60,61]. MASES'e göre entezopatinin en sık görüldüğü bölgeler 1.kostokondral eklemler ve aşil entezidir, en az sıklıkta görülen bölge ise 7. kostokondral eklem olarak saptanmıştır [137]. D'agostino ve arkadaşlarının Doppler USG ile yaptıkları çalışmada ise entezitin en sık saptandığı bölgeler, aşil tendonun ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgeleridir [71].

Entezitin histolojik değerlendirmesi, tanıda altın standarttır fakat etik ve pratik kısıtlamalar nedeni ile nadiren yapılmaktadır. AS hastalarında entezit, genellikle fiziksel değerlendirmede tendon üzerinde hassasiyet ile ortaya çıkarılır. Ancak fiziksel muayene entezitin tanımlanması için yeterli olmayabilir ayrıca çok zaman alıcıdır ve gözlemciler arasında güvenilirliği düşüktür [138]. Kas-iskelet sistemi ultrasonografisi hassas, hızlı ve ucuz bir araç olup fiziksel muayeneye kıyasla entezitin değerlendirmesinde daha objektif ve güvenilir göstergeler sağlayabilir[8].

MRG de entezitin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir ancak sınırlı merkezlerde bulunması, pahalı bir yöntem olması ve daha küçük örneklerde denenmiş olması bu yöntemin dezavantajlarındandır. Üstelik MRG görüntüsünün çözünürlüğü yüzeysel yapılar için USG'den daha iyi değildir. USG çok yaygın kullanılmaktadır, ucuzdur ve MRG ile kıyaslandığında yüzeysel dokuların inflamasyonunu karşılaştırılabilir hassasiyette gösterebilir. Son bir kaç senedir USG, tendon ve eklem tutulumunun değerlendirilmesinde güvenilir ve duyarlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Erken artritte düz radyografilerde görünmeyen, sinovit ve

tenosinovit tespitinde MRG kadar duyarlıdır, üstelik kalkaneal entezitte USG, MRG'den üstün bulunmuştur[139].

Bu çalışmada; AS ve nr-axSpA hastalarının klinik , radyolojik özelliklerini, hastalık aktivitelerini ve bu bulguların USG bulguları ile korele olup olmadığını kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirdik. Çalışma sonucunda üç grubu yaş açısından karşılaştırıldığımızda AS – nr-axSpA ve nr-axSpA– kontrol grupların benzer yaşta oldukları, fakat AS grubunun kontrol grubundan daha yaşlı olduğu saptandı. BMİ açısından üç grubu karşılaştırdığımızda AS – nr-axSpA ve nr-axSpA – kontrol gruplarının arasında anlamlı fark yokken, AS grubunda kontrol grubuna kıyasla BMİ daha fazla bulundu.

Demografik özelliklerinde üç grubu karşılaştırdığımızda cinsiyet açısından ve AS - nr-axSpA gruplar arası kullanılan ilaç açısından fark saptanmadı. Rafaela Ortega Castro ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı çalışma sonucuna göre AS esas olarak erkekleri etkileyen bir hastalık kabul edilse de son çalışmalarda hastaların önemli oranda kadın olduğu gösterilmiştir (E/K:2-3/1); ayrıca kadınlarda hastalık daha önce düşünüldüğü gibi iyi seyirli değildir ve bir çok vakada fonksiyonel kısıtlılığın nedenini oluşturur. Bu çalışmanın sonucuna göre kadınlarda AS tanısının geç konulması bu farklılığa yol açmış olabilir [140]. Romyantseva DG ve arkadaşları 2017'de yaptıkları çalışmada AS grubunda nr-ax SpA grubuna kıyasla erkeklerin sayısını anlamlı sayıda daha fazla bulmuşlar [141]. Jannek J.de Winter ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları metaanalizde de AS grubunda nr-ax SpA grubuna kıyasla erkeklerin sayısı anlamlı sayıda daha fazla bulunmuş.

Biz bu çalışmada yeni tanı almış ve NSAİİ veya NSAİİ+SLZ kullanan hastaları dahil ettik, bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Meslek açısından üç grubu karşılaştırdığımızda AS - nr-axSpA gruplar arası çalışma oranı benzerken (%62.5- %63.2), kontrol grubunun %96.7'si çalışmaktaydı. Bunun nedeni kontrol grubunun ağırlıklı olarak hastane çalışanlarından oluşmasıydı. Hastaların eğitim süreleri karşılaştırıldığında ise AS grubunun eğitim süresi daha fazlaydı.

AS ve nr-axSpA grupları klinik olarak karşılaştırıldığında nr-axSpA grubunda (% 60) AS grubuna (% 45.8) kıyasla daha fazla ek hastalık saptandı. AS grubunda gastrointestinal sistem (% 12.5), solunum sistemi (% 8.3) ve genitoüriner sistem (% 8.3) hastalıkları daha fazlayken nr-axSpA grubunda endokrin (% 10), kardiyovasküler (% 10), solunum sistemi (% 10) hastalıkları eşit oranlarda daha fazla saptandı. Biz bu çalışmada hiperparatiroidi, paget veya hipoparatiroidi gibi metabolik hastalıkları olanların çalışmaya alınmamasına özen gösterdik, gastrit, KOAH, infertilite, diyabet ve varis en yaygın görülen ek hastalıklardı.

Bu çalışmada AS hastalarında tanıda gecikme nr-axSpA hastalarına kıyasla daha fazla bulundu. Bu sonuç; mNY kriterlerine göre hastaya AS tanısı koyabilmek için gerekli olan sakroiliyak eklemdeki yapısal hasarın oluşması için belli bir zaman geçmesi gerektiğinden kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada AS ve nr-axSpA hastaları arasında ekstraartiküler tutulum oranları ve sayıları, ayrıca HLA-B27 durumları ve ASAS axiyel SpA tanımlamasındaki SpA ilişkili bulguları karşılaştırıldığında; inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, NSAID'e yanıt, HLA-B27 ve SpA aile öyküsü açısından farklılık saptanmadı.

HLA-B27 pozitiflik oranının benzer olması her iki hastalığın da benzer genetik yatkınlığı olduğunu düşündürmektedir [63,143]. Kore'de yapılan bir çalışmada periferik artrit AS'li hastalarda daha fazla bulunmuştur [144], Corli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise nr-axSpA grubunda psöriazis sıklığı daha fazla saptanmıştır [145], Rummyantseva DG ve arkadaşları da iki grup arasında artrit ve entezit açısından farklılık saptamamışlardır[141]. 2016 yılında yayınlanan AS ve nr-axSpA'lı hastaların periferik ve extraartiküler tutulumlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde; gruplar arasında periferik artrit, entezit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve HLA-B27 pozitifliği açısından bir fark bulunmazken sadece üveit prevalansı AS'li hastalarda daha fazla saptanmıştır [142,145].

ASAS kriterlerine göre görüntülemeye sakroileit evrelerini AS ve nr-axSpA grupları arası karşılaştırdığımızda AS grubunda evre 2 ve 3 daha yüksek oranlarda saptanırken (sırasıyla %33.35 ve %52.05), nr-axSpA grubunda 1 ve 2 (sırasıyla %55

ve %42.5) daha yüksek oranlarda saptandı. Bu durum her iki hastalığın tanı kriterleri ile uyum göstermekteydi.

AS ve nr-axSpA olarak sınıflanan hastaların, hastalık özellikleri açısından karşılaştırıldığında; BASFİ, BASDAİ, BASMİ, MASES, ASDAS-CRP, CRP, ESR iki grup arasında farklılık saptanmadı. Romyantseva DG ve arkadaşları'nın yaptıkları çalışmada da BASDAİ, BASFİ ve ASDAS-CRP açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır [146]. Kore'de yapılan bir çalışmada gruplar arası CRP ve ESH açısından fark bulunmamıştır [143]. Anand N.Malaviya ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada AS hastalarında nr-axSpA hastalarına kıyasla BASMİ ve m-SASSS değerleri daha yüksek saptanmıştır [147]. Yapısal hasarla bağlantılı olarak hastaların mobilite ve fonksiyon ile ilişkili limitasyon derecesini gösteren ölçeklerden BASMİ ve BASFİ de AS hastalarında daha yüksek beklenmektedir. Fakat bizim çalışmamızda AS ve nr-axSpA gruplarında bu parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda AS ve nr-axSpA grupları semptom ve tanı süresi açısından karşılaştırıldığında, semptom süresi AS grubunda anlamlı bir şekilde fazla bulundu, tanı süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Nr-axSpA'da hastalık süresinin kısa olmasına rağmen fonksiyonel kaybın AS ile benzer olması nr-axSpA'nın aslında hastalık yükünün en az AS kadar olduğunu göstermektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada AS ve nr-axSpA'lı hastaların radyolojik özellikleri karşılaştırıldığında; MRG' de kemik iliği ödeminin tespit edildiği aktif sakroileit varlığı ve lateral servikal grafide servikal lordoz düzleşmesi bakımından iki grup benzerdi. AS grubunda (%33.3) ve nr-axSpA grubunda (%25) lomber lateral grafide Romanus sign saptandı. NR- axSpA grubunda (%20) AS grubunda (%8.3) Anderson lezyonu saptandı. Gruplar arası lateral servikal, lateral lomber ve total m-SASSS skoru benzerdi. Fiona Maas ve arkadaşları 2015'te yaptıkları çalışmada 176 AS hastası dahil etmişlerdir, başlangıçta %58'inde sindezmozit mevcutmuş. Medyan m-SASSS başlangıçta 10,7 (Çeyrekler arası aralık-CAA: 4,6-24,0) olup 6. yılda anlamlı olarak 14,8'e (CAA: 7,9-32,8) yükselmiştir. Grup seviyesinde, spinal radyografik progresyon lineer olup m-SASSS'teki ortalama progresyon hızı 2 yılda 1,3 birim olarak belirtilmiş. Hem başlangıçtaki spinal radyografik hasar hem de radyografik progresyon AS hastaları arasında yüksek değişkenlik göstermiş. Erkek

cinsiyet, ileri yaş, uzun hastalık süresi, yüksek BMİ, uzun sigara kullanma süresi, yüksek CRP ve yüksek ASDAS başlangıçtaki sindezmozit varlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş. Radyografik progresyon; sindezmozit olan hastalarda (2 yılda m-SASSs'ta 2,0 birim) sindezmozit olmayanlara göre (2 yılda m-SASSs'ta 0,5 birim) ve 40 yaş üstündeki hastalarda (2 yılda m-SASSs'ta 1,8 birim) 40 yaş altındaki hastalara göre (2 yılda m-SASSs'ta 0,7 birim) anlamlı olarak daha fazlaymış. Radyografik progresyon ve klinik değerlendirmeler arasında longitudinal bir ilişki saptanmamış [148]. Uta Kiltz ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları çalışmada MRG'de inflamasyon bulguları AS hastalarında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur[135]. Kore'de 2015'te Hyemin Jeong ve arkadaşları tarafından yapılan 10 yıllık retrospektif çalışmaya 155 nr-ax-SpA hasta alınmıştır. 1.5 yıllık takiplerinde 74 hasta AS tanısı almıştır. AS tanısı alan hastalarda kadın sayısı daha düşük olup ilerleyici olanlarda radyografik değişiklikler ve sindezmozit bulguları daha fazla saptanmıştır [149].

Biz çalışmamızda OMERACT tarafından onaylanmış olup daha önceki çalışmalarda da kullanılmış olan skorlama sistemini kullandık [138,139,150]. Sibel Zehra Aydın ve arkadaşlarının 2009'da ve Cong-hua Wangı ve arkadaşlarının 2015'te anti-TNF tedavi öncesi ve sonrasında yaptıkları çalışmalarda, çalışma süresi kısa olduğundan ve bu sürede kemik profili değişimleri ve kalsifikasyon gibi değişikliklerin meydana gelmesi beklenmediğinden sadece inflamasyonu gösteren USG bulguları son skorlamaya dahil edilmiştir[139,140]. E Filippucci ve arkadaşları 2008'de, 28 SpA hastasında, 3 araştırmacı tarafından aynı gözlemcinin tekrar değerlendirmesi ve gözlemciler arasında değerlendirme ile aşıl entezitini ultrasonografik olarak değerlendirilmişler ve bu bulguların OMERACT'a göre evrenmesini güvenilir bulmuşlardır. Bu çalışmada kemik düzensizliği ve entezal hipoekojenite üzerinde anlaşmaya varmada en çok güçlük yaşanan anormallikler olarak belirtilmiş [150].

Bu çalışmada üç grup tendon ekojenitesinde ekotektür kaybı ve entez bölgesinde kalsifikasyon açısından karşılaştırıldığında AS ve nr-axSpA gruplarının arasında anlamlı fark yokken, hastalarda kontrol grubuna kıyasla ekotektür kaybı ve entez kalsifikasyonu anlamlı bir şekilde daha fazla saptandı. Tendon kalınlığı AS

grubunda daha fazlayken, AS - nr-axSpA ve nr-axSpA-kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. AS hastalarında tendon kalınlığının daha fazla olması semptom ve hastalık süresinin daha uzun olması ile ilişkili olabilir.

Üç grup arasında tendon vaskularitesi, entez vaskularitesi , bursa büyüklüğü , bursa vaskularitesi ve kemik profili açısından anlamlı fark saptanmadı. Amal A. Hassan ve arkadaşları 2013'te SPA'lerin erken tanısında periferik entezopatinin ultrasonografik değerini göstermek için yaptıkları çalışmaya toplam 50 hasta almışlardır. Hastaları iki gruba ayırmışlardır. 1. grupta 19 aksiyel SpA ve 11 periferik SpA subgruplarından oluşmak üzere 30 hasta mevcutmuş. 2. gruba ise 20 RA hastası alınmış. Çalışmanın sonucunda plantar fasiya, distal patellar ligament, proksimal patellar ligamentle ilişkin alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Aksiyel (0.8 ± 0.6) ve periferik SpA hastalarının (0.09 ± 0.3) BASMI değerleri arasında yüksek derecede anlamlı fark bulunmuştur. Madrid Sonografik Entezit Index (MASEI) dikkate alındığında Grup 1 ve Grup 2 arasında belirgin şekilde anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak, ultrason ile değerlendirmede belirlenen anormal entezis sayısında da anlamlı fark görülmüştür. Yapı, bursa, erozyon, kalsifikasyon ve PD skorlarında (grup 1'de daha yüksek olmak üzere) gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Distal patellar ligament kalınlığı, kalsifikasyon ve PD sinyali; proksimal patellar ligament kalınlığı, kalsifikasyon ve PD sinyali; quadriceps tendon yapısı, kalınlığı ve PD sinyali açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yapı skoruna ilişkin alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu araştırmacılara göre SpA'nın erken tanısında MASEI skoru değerli bir araç olup erken SpA hastalarına doğru tanı konulmasında yararlı olabileceği vurgulanmış[151]. Ekrem Süleyman ve arkadaşlarının 2017'de 51 SpA-RA ve 25 sağlıklı gönüllüden oluşan yaptıkları bir çalışmada; SpA hastalarında BASDAI ve entezitin fiziksel muayene ile elde edilen puanlarının toplamı (Total Physical Examination Scores of Enthesitis) ile ultrason değerlendirme skoru olan total MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuş (sırasıyla; $r = 0.739$, $p = 0.0001$, ve $r = 0.516$, $p = 0.002$). Bu çalışmada SpA ve RA grubu arasında quadriceps tendon ve distal patellar ligament entezisinde anlamlı fark saptanmamıştır[152].

Bizim çalışmamızda; AS ve nr-axSpA gruplarında, Ultrason bulguları (GS, PD ve TS) açısından karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı. Spearman korelasyon testi ile AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarını analiz ettiğimizde GS skalası ve TS ile korelasyon saptanmadı. Ayrıca HLA-B27 pozitifliği ve USG bulguları da korele değildi. AS ve nr-axSpA gruplarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumu USG bulguları ile karşılaştırdığımızda AS grubunda PD ve MASES toplam skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.413$, $p=0.045$), bu durumda AS'li hastalarda MASES değerlerinin gerçekten altta yatan entezal aktiviteyi yansıttığını, ancak ne AS ne de nr-axSpA hastalarında diğer parametrelerle entezal aktiviteyi öngörmeye yeterli olunamayacağı kanısına varabiliriz. Adeline Ruysen Witrand ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları çalışmada, 402 SpA hastasında aşıl, lateral epikondil, supra patellar ve infra patellar ligamanların entezisi USG ile değerlendirilmiş ve elde edilen sonucun CRP, MRG sonucu ve m-SASSS ile korelasyonuna bakılmıştır. USG değerlendirilmesinde %55 hastada yapısal anormallikler ve %14 hastada dopplerde aktivasyon saptanmıştır. Araştırmanın sonucunda BASDAI, CRP ve MRG bulguları ile korelasyon saptanmazken, yapısal anormallikler ve PD bulgusunun, m-SASSS ile pozitif korelasyonu saptanmıştır (sırasıyla $r=0.151$, $p=0.005$ ve $r=0.143$, $p=0.007$); bu araştırmacılara göre ultrasonda saptanan anormallikler aksiyel SpA'da hastalık aktivitesini monitörize etmede yardımcı bir araç olarak görülmemekle birlikte aksiyel sindezmozofitler ile güçlü ilişkili olan ultrasondaki entezofitler hastalık şiddeti için önemli bir işaret olabilir [153].

Bizim çalışmamızda; da USG bulguları ve ESH ve/veya CRP arasında korelasyon bulunmadı, bu da AS hastalarında hastalığın aktivitesini değerlendirmede ESH ve CRP'nin tek başına yeterli olamayacağını, fizik muayene ve görüntülemenin tamamlayıcı rol üstlenebileceğini göstermektedir.

Ankilozan spondilitin aktivitesini değerlendirmede en fazla kullanılan ölçek BASDAI'dir [154]. Yapılan bazı çalışmalarda çeşitli entezit indekslerinde saptanan entezit şiddeti ve BASDAI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. BASDAI'nin 4. sorusu entezit ile ilgilidir, bazı çalışmalarda entezitin şiddeti ile BASDAI total skoru yanısıra bu soru ile korelasyonu araştırılmıştır. Maksymowych ve arkadaşları bu

soru ve entezit şiddeti arasında güçlü korelasyon olduğunu, Kaya ve arkadaşları ise korelasyon saptanmadığını rapor etmişlerdir [155]. Bizim yaptığımız çalışmada da korelasyon saptanmadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Çalışmaya alınan hastaların sayısının daha fazla olması daha güvenilir sonuçlar sağlayabilirdi.
2. Demografik bulgularda hastaların sigara kullanıp-kullanmadıkları sorgulanabilirdi.
3. Kontrol grubu yaş ve BMİ açısından AS grubu ile de homojen seçilmeliydi.
4. Sonuçların genellenmesi için çalışmada aynı gözlemcinin tekrar değerlendirmesi ve gözlemciler arası değerlendirme de yapılmalıydı (inter ve intra observer reliability'nin değerlendirilmesi açısından).

6. SONUÇ

Bu çalışma birçok klinik ve demografik değişken açısından değerlendirildiğinde AS ve nr-axSpA'lı hastaların birbirlerinden çok farklı olmadığını gösterdi. Benzer HLA-B27 sıklığı, extraartiküler- periferik bulgulardaki, hastalık aktivitesi ve ultrasonografik entezit bulgularındaki benzerlikler AS ve nr-axSpA'nın birbirinden farklı birer hastalık değil, aynı zeminde gelişen, aynı hastalık spektrumunun farklı fenotipik yansımaları olduğunu düşündürmektedir. AS grubunda PD ve MASES toplam skoru arasında pozitif korelasyon bulunması AS'li hastalarda MASES değerlerinin altta yatan entezal aktiviteyi öngörmeye diğer aktivite parametrelerinin aksine başarılı olabileceğini öngörebilir.

ÖZET

Yeni Tanı Ankilozan Spondilit (AS) ve Nonradyografik Aksiyel Spondiloartropati (nr-axSpA) Hastalarında Ultrasonografi ile Aşil Entezitinin Araştırılması

Gerekçe ve amaç:

Bu çalışmanın amacı AS'li ve nr-axSpA'li hastalarda aşil entezisinin ultrasonografik olarak değerlendirilerek grupların birbirleriyle karşılaştırılması ve aktivasyon parametreleri ile aşil entezis bulguları arasındaki ilişkinin tespit edilmesidir.

AxSpA'ler, periferik eklemlerden çok aksiyel iskelet tutulumu, sakroileit varlığı, HLA-B27 ile ilişki ve ailesel yatkınlık gibi ortak özellikleri paylaşan farklı romatolojik durumları içeren bir spektrumdur. AxSpA kavramı, hem erken dönem nr-axSpA hastalarını, hem de Modifiye New York (mNY) kriterlerine göre radyografik sakroileiti olan geç dönem radyografik olguları (klasik Ankilozan Spondilit) kapsamaktadır. nr-axSpA kavramının ortaya çıkması ile birlikte non-radyografik ve radyografik SpA olguları çeşitli çalışmalarla genetik, epidemiyolojik, klinik özellikler, tedavi gereksinimi ve tedaviye yanıt açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Biz de çalışmamızda non-radyolojik ve radyolojik AxSpA hastalarında entezal tutulum açısından herhangi bir fark olup olmadığını ve hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmek istedik.

Materyal metod:

Çalışmaya ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) kriterlerine göre tanı almış 24 ankilozan Spondilit, 20 nr-axSpA hastası ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 30 kontrol dahil edildi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, kilo, boy, semptomların başlama tarihi, tanı alma tarihi, kullandığı ilaçlar gibi) ve rutin istenen ESH, CRP değerleri ve HLA-B27 sonucu kaydedildi. Pelvis grafisinde sakroileit varlığı mNY kriterlerine göre değerlendirildi. Mevcut sakroiliak eklem MRG bulguları kaydedildi. BASDAİ (Bath ankylosing spondylitis disease activity index), BASFİ (Bath ankylosing spondylitis functional index), BASMİ (Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi), MASES ve ASDAS-CRP değerleri hesaplandı. Radyografik değerlendirilmeleri m-SASSS (Modified Stokes Ankylosing Spondilitis Spinal Score) göre yapıldı. USG değerlendirilmesi için OMERACT

tarafından onaylanmış olan skorlama sistemi kullanıldı. Radyolojik değerlendirmelerde; MRG değerlendirilmesi radyoloji uzmanı tarafından, m-SASSS ve ultrasonografik değerlendirmeler kas-iskelet sistemi USG eğitimini tamamlamış olan iki deneyimli romatolog tarafından geręekleştirildi.

Bulgular:

AS ve nr-axSpA gruplarında benzer yaş ve BMI vardı. Kontrol grubunun yaş ve BMI'nin daha düşük olması dışında gruplar homojen idi. Cinsiyet ve kullanılan ilaçlar açısından fark yoktu. Gruplar arasında HLA-B27, ekstra-artiküler ve periferik tutulum, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları, sindesmofit sıklığı ve m-SASSS skoru açısından fark yoktu. Tendon ekojenitesinde ekotekstür kaybı ve entezal bölgesinde kalsifikasyon açısından karşılaştırıldığında AS ve nr-axSpA grupları arasında anlamlı fark yokken, hastalarda kontrol grubuna kıyasla bu parametreler daha fazla saptandı. Tendon kalınlığı AS grubunda daha fazlayken, nr-axSpA ve nr-axSpA-kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumlarının USG bulguları ile olan korelasyonu incelendiğinde AS grubunda Power Doppler ve MASES toplam skoru arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç:

Bu çalışmada AS ve nr-axSpA'lı hastalar birçok klinik ve demografik değişken açısından karşılaştırıldığında klinik ve radyografik olarak benzer oldukları görüldü. HLA-B27 sıklığı, extraartiküler- periferik bulguları, hastalık aktivitesi, USG'de entezit bulgularının benzer olması AS ve nr-axSpA'nın birbirinden farklı birer hastalık değil, aynı zeminde gelişen, aynı hastalık spektrumunun farklı fenotipik yansımaları olduğunu düşündürmektedir. AS grubunda PD ve MASES toplam skoru arasında pozitif korelasyon bulunması AS'li hastalarda MASES değerlerinin altta yatan entezal aktiviteyi öngörmeye diğer aktivite parametrelerinin aksine başarılı olabileceğini öngörebilir.

Anahtar Kelimeler: Non radyografik aksiyel spondiloartrit, ankilozan spondilit, ultrason, entezit, aşil

ABSTRACT

Ultrasonographic Evaluation of Achilles Tendon In Early Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthropathy Patients

Background/Purpose:

The aim of this study is to evaluate the achilles tendon using ultrasonography in ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpA) patients and to compare these groups in addition to investigating the association between disease activity parameters and ultrasonographic achilles enthesitis signs.

Axial Spondyloarthropathy (AxSpA) is a spectrum of disorders characterized with predominant axial skeletal involvement, sacroiliitis, HLA B27 association, and familial clustering. AxSpA comprises both early non-radiographic patients and late-term patients with radiographic sacroiliitis defined by Modified New York Criteria. Along with emergence of the term 'nr-AxSpA', studies comparing AS and nr-AxSpA in terms of genetic, epidemiologic, and clinical features, treatment requirements, and response to therapy have accrued. We aimed to compare AS and nr-AxSpA in terms of enthesal involvement and its relationship with disease activity parameters.

Methods:

A total of 24 AS and 20 nr-AxSpA patients fulfilling the ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) criteria for AxSpA, and gender-matched 30 controls were enrolled. Demographic characteristics (age, gender, occupation, weight, height, diagnosis date, treatment..) and laboratory results including ESR, CRP and HLA-B27 were recorded. Sacroiliitis in pelvis graphy was assessed according to modified New York criteria. Sacroiliac MRI findings were noted from the hospital files. BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index), BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index), BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrologic index, MASES (Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), and ASDAS-CRP were calculated. Radiographic evaluation was performed

using the m-SASSS (Modified Stoke Ankylosing Spondilitis Spinal Score). The OMERACT scoring system was used for ultrasonographic grading of the achilles tendon. MRI evaluations were performed by radiologists while m-SASSS and ultrasound evaluation were carried out by two experienced rheumatologists with sufficient musculoskeletal ultrasound training.

Results:

The mean age and body mass index were similar between AS and nr-axSpA groups. Three groups for homogeneous in terms of gender and medication. However, the mean age of the control group was lower. HLAB27 positivity, extra-articular and peripheral involvement, disease activity and functional status, existence of syndesmophytes and mean m-SASSS scores were similar across AS and nr-axSpA groups. Tendon echotexture alterations and enthesal calcifications were similar between AS and nr-axSpA groups while these parameters were significantly impaired compared to the controls. Tendon thickness was higher in AS patients and similar between nr-axSpA patients and controls. When the correlation between ultrasound findings and disease activity and functional status were considered, Power Doppler (PD) score and MASES total scores were positively correlated in AS group.

Conclusion:

In this study, AS and nr-axSpA patients were found to be similar in various clinical, demographic, and radiologic aspects. The similarity in HLA B 27 positivity rate, extra articular-peripheral involvement, disease activity, and ultrasonographic enthesitis scores suggest that these two entities are different phenotypic reflections of the same disease spectrum, rather than two distinct disorders. The positive correlation between PD and MASES scores in AS patients substantiate the performance of MASES in evaluation of enthesal activity.

Keywords: Non radiographic axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, ultrasound, enthesitis, achilles

KAYNAKLAR

1. Sivrioglu K., “kısım 9 Spondiloartropatiler, Kelley Romatoloji(çeviri).çeviri ed:Arasil T. *Güneş kitapevi*, Ankara. ” 2006: 1125-41.
2. Rudwaleit M., et al., “The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): clasification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(6): 777–83.
3. Poddubnyy D., et al., “Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis.,” *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(8): 1369-74.
4. Rudwaleit M., et al., “How to diagnose axial spondyloarthritis early.,” *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(5): 535–43.
5. Dougados M., et al., “The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.,” *Arthritis Rheum.* 1991; 34(10): 1218-27.
6. Benjamin M, McGonagle D., “ The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites.,” *J Anat.* 2001; 199(5): 503-26.
7. Sibel ZA., et al., “Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- α antagonist therapy:an ultrasound study.,” *Rheumatology* 2010; 49: 578-82.
8. Wang CH., et al., “Performance of ultrasound to monitor Achilles enthesitis in patients with ankylosing spondylitis during TNF-a antagonist therapy.,” *Clin Rheumatol* 2015; 34(6): 1073-78.
9. Van der Linden S., et al., “Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria.,” *Arthritis Rheum.* 1984; 27(4), 361–8.
10. Amor B., et al., “Criteria of the classification of spondylarthropathies.” *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic*,1990; 57(2), 85–9.
11. Rudwaleit M., et al., “The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.,” *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6), 777–83.
12. Francois RJ., et al., “ Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis.,” *Arthritits Rheum.* 2000; 43: 2011-24
13. Francois RJ., “Axial pathology in in ankylosing spondylitis.,” *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 997
14. Lehtine A., et al., “Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *M.Clin Exp Rheumatol.*, ” 1994; 12(2): 143-8

15. Schett G., et al., Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 21; 13(12): 731-41.
16. Özgöçmen S., “Eski çağlarda spondiloartropatiler, Hochberg Romatoloji(çeviri), çeviri ed: Arasıl T. Hochberg 4.baskı. *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul., ” 2011; 1099-101
17. Şenel K., Baykal T., “Hastalığın tarihsel yönünü de içeren spondiloartropati Kavramına Giriş, Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler (çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S.1. baskı, İstanbul., ” *Veri medikal Yayıncılık*, 2008:1-6
18. Arasıl T., Ankilozan spondilit. “Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, ed: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. *Güneş Kitabevi* , Ankara., ” 2000. 1577-91.
19. van der Linden S. and van der Heijde D., “Ankylosing spondylitis. Clinical features.,” *Rheum. Dis. Clin. North Am.*,1998; 24(4): 663–76.
20. Lories RJU., et al., “Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis.,” *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(2): 221.
21. Feldtkeller E., et al., “Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis.,” *Rheumatol. Int.* 2003; 23(2): 61–6.
22. Gerdan V., et al., “Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis.,” *J. Rheumatol.* 2012; 39(10): 1996–9.
23. Falkenbach A., et al., Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study., ” *J Rheumatol.* 2003; 30(10): 2186-92.
24. Brown MA., et al., “HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom., ” . *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55(4):268-70.
25. Robinson WP., et al., “HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients., ” *Arthritits Rheum.* 1989; 32(9): 1135-41.
26. Ricci-Vitiani L., et al., “MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. ” *J Rheumatol.* 2000; 27(9): 2193-7
27. Gür A., Tahtasız M., “Ankylosing spondylitin patogenezi. Ankylosing spondylit ve spondiloartropatiler(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. Baskı., ” *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul, 2008; 1-6.
28. Gür A., Demircan Z., “Ankylosing spondylitin etyolojisi, patogenezi ve patolojisi Hochberg Romatoloji(çeviri), çeviri ed: Arasıl T., ” *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul, 2011; 1115-29.
29. Van der Linden S., et al., “Evaluation of diagnostic criteria for to ankylosing spondylitis.A proposa for modification of the New York criteria.,” *Arthritits Rheum.* 1984; 27(4): 361-8.
30. Reveille JD., Arnet FC., “Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management.,” *Am J Med.* 2005; 118(6): 592-603.

31. Pham T., "Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? " *Joint Bone Spine*. 2008; 75(6): 656-60.
32. Vaile JH., et al., "Bowel permeability and CD45Ro expression circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives.," *J Rheumatol*. 1999; 26: 128-35.
33. Lories RJ., et al., "Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis.," *J Clin Invest*. 2005; 115(6): 1571-9.
34. Bollow M., et al., "Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging.," *Ann. Rheum. Dis*. 2000; 59: 135-40.
35. Baeten D., et al., "Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondyloarthropathy synovitis.," *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1611-23
36. Reveille JD., et al., "HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies.," *Curr. Opin. Rheumatol*. 2001; 13(4): 265-72.
37. van der Linden SM., et al., "The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals.A comparison of relatives of spondylitis patients with the generalpopulation.," *Arthritis Rheum*. 1984; 27(3): 241-249.
38. Yenil O., et al., "Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years.," *Z Rheumatol* 1977; 36: 294-8.
39. Zink A., et al., "Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis results from the German rheumatological database.German Collaborative Arthritis Centers. *J rheumatol*, 2000; 27(3): 613-22.
40. Sampaio-Barros PD., et al., " Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in Brazilian population of 147 patients. " *J Rheumatol*. 2001. 28(3): 560-5.
41. Onen F., et al., "Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of İzmir, Turkey.," *J Rheumatol*. 2008; 35(2): 305-9.
42. Kellgren JH., "Diagnostic criteria for population studies," *Bull. Rheum. Dis*. 1962; 3: 291-2.
43. Gofton J. P., et al., "Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population.," *Ann. Rheum. Dis*. 1966; 25(6): 525-7.
44. Bennett PH., Burch TA., "Population Studies of the Rheumatic Diseases.," *Amsterdam: Excerpta Medica Foundation*; 1968; 456-7.
45. Amor B., et al., "Criteria of the classification of spondyloarthropathies.," *Rev Rhum Mal Osteoartrici*. 1990; 57: 85-9.

46. Özgöçmen S., "Tanı ve sınıflama Kriterleri Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler.(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. baskı., " *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul, 2008; 132-44.
47. Dougados M., et al., "The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of Spondyloarthropathy., " *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27.
48. Rudwaleit M., et al., "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4) 1000–8.
49. Mau W., et al., "Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup., " *J Rheumatol*, 1988; 15(7): 1109–14.
50. Said-Nahal R., et al., "The familial form of spondylarthropathy: A clinical study of 115 multiplex families.," *Arthritis Rheum.* 2000; 43(6): 1356–65.
51. Sieper J., et al., "Concepts and epidemiology of spondyloarthritis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2006; 20(3): 401–17.
52. Bennett AN., et al., "Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years.," *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11): 3413-18.
53. Rudwaleit M., et al., "The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort.," *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3): 717–27.
54. M. Rudwaleit, et al., "Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria?," *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1000–8.
55. Braun J., et al., "Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: Evaluation of a new scoring system.," *Arthritis Rheum.* 2003; 48(4): 1126–36.
56. Rudwaleit M., et al., "Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(50): 665–70.
57. Calin A., et al., "Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis.," *JAMA.* 1977; 237(24):2613–14.
58. Rudwaleit M., et al., "Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria.," *Arthritis Rheum.* 2006; 54(2): 569–78.
59. Sieper J., et al., "New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).," *Ann.Rheum. Dis.* 2009; 68(6): 784–8.

60. Rudwaleit M., et al., "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part D): clasification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal.," *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(6): 770–6.
61. Sieper J., et al., "Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease?," *Arthritis Rheum.* 2013; 65(3): 543–51.
62. Wallis D., et al., "Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Part of a common spectrum or distinct diseases?," *J. Rheumatol.* 2013; 40(12): 2038–41.
63. Sampaio-Barros PD., et al., "Undifferentiated spondyloarthropathies: A 2-year follow-up study.," *Clin. Rheumatol.* 2001; 20(3): 201–6.
64. Sampaio-Barros PD., et al., "Undifferentiated spondyloarthritis: A longterm followup.," *J. Rheumatol.* 2010; 37(6): 1195–99.
65. Poddubnyy D., et al., "Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis.," *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(8): 1369–74.
66. Khan MA., "Update on spondyloarthropathies," *Annals of Internal Medicine.*, 2002; 136(12): 896–907.
67. Tosun M., "Ankilozan Spondilitin klinik özellikleri.Hochberg Romatoloji(çeviri) çeviri ed:Arasıl T. Hochberg .4. Baskı., " *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul, 2011; 1108-14
68. Balint PV., et al., "Ultrasonography of enthesial insertions in the lower limb in spondyloarthropathy.," *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61(10): 905–10.
69. Maksymowych WP., "Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging.," *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(3): 222.
70. Gensler LS., et al., "Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort.," *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(2): 233-7.
71. D'Agostino MA., et al., "Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler; a cross-sectional study.," *Arthritis Rheum.* 2003 48(2): 523-7.
72. Kaya T., et al., "Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with Ankylosing spondylitis.," *Rheumatol Int.* 2007; 27: 323-7.
73. Braun J., et al., "Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial.," *Lancet.* 2002; 359: 1187-93.
74. Gorman JD., et al., "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in the Treatment of ankylosing spondylitis.," *N Engl J Med.* 2002; 346:1349-56.
75. Heuft-Dorenbosch L., et al., "Assesment of enthesitis in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 127-32.
76. Lambert RG., et al., "High prevalence of symptomatic enthesopathy of the shoulder in ankylosing spondylitis: deltoid origin involvement constitutes a hallmark of disease.," *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 681-90

77. Maksymowych w.p., et al., "Development and validation of the spondyloarthropathies Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index.," *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 948-53.
78. Uğur M., "Ankilozan spondilitin Klinik Yönleri. çeviri ed: Özgöçmen S. Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler. 1. Baskı., " *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul. 2008; 145-53.
79. Gladman D. D., "Clinical aspects of the spondyloarthropathies.," *Am. J. Med. Sci.* 1998; 316(4): 234-8.
80. Kallgren JH., et al., "The epidemiology of chronic rheumatism.," *Oxford, England. Blackwell Scientific Publications* 1963; 1:326-7.
81. Brewerton DA. "A reappraisal of rheumatic disease and immunogenetics.," *Lancet.* 1984; 2:799-802.
82. Cooper C., et al., "Fracture risk in patient with ankylosing spondylitis: a population based study.," *J Rheumatol.* 1994; 21(10): 1877-82.
83. Graham B., Van petegham Pk., "Fractures of the spine ankylosing spondylitis. Diagnosis, treatment and complications.," *Spine.* 1989; 14(8): 803-7.
84. Turan Y., Duruöz MT. "Ankilozan Spondilit Hastalığında Osteoporoz. *Osteoporoz Dünyasından.*," 2007; 13(4): 83-6.
85. Maksymowych wp., et al., "Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 128-30.
86. Martin TM., et al., "A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease.," *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1): 269-74.
87. Zeboulon N., et al., "Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review.," *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(7): 955-9.
88. Özdemir O., "Ankilozan spondilitli hastaların klinik bulguları, solunum fonksiyonları ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi (Tez).," *Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.* 2006.
89. Essers I., et al., "Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study.," *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 1-7.
90. Ozgöçmen S., et al., "İncidence of varicoseles in patients with Ankylosing spondylitis evaluated by physical examination and color duplex sonography.," *Urology.* 2002; 59: 919-22.
91. Pirildar T., et al., "Sexual function in ankylosing spondylitis: a study of 65 men.," *J Urol.* 2004; 171: 1598-600.
92. Quismorio Jr. FP., "Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis.," *Curr Opin Pulm Med.* 2006; 12(5): 342-5.
93. Rosenow EC, et al., "Pleuropulmonary manifestation of ankylosing spondylitis.," *Mayo clin Proc.* 1977; 52: 641-9.
94. Boushea DK., "Sundstrom WR. "The Pleuropulmonary manifestation of ankylosing spondylitis.," *Semin Arthritis Rheum.* 1989; 18:277-81.
95. Aaverns HL., et al., "Smoking and outcome in ankylosing spondylitis.," *Scand J Rheumatol.* 1996; 25: 138-42.

96. Berdal G., et al., "Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study.," *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(1): 19.
97. Kabasakal Y., "Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. Türkiye Klinikleri.," *J İnt Med Sci.*2007; 3: 20-9.
98. Van der Linden S., Van der Heijde D. "ankylosing spondylitis:evidence for a non HLA-B27 protective effect.," *Ann rheum Dis.* 1988; 57(4): 263-4.
99. Calin A., "Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis.," *Ann. Rheum. Dis.*1975; 34: 244-8.
100. Göksoy T., " Ankilozan spondilit. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve tedavisi., " *Yüce Dağıtım, İstanbul.* 2002: 622-36.
101. Khan MA., " Ankylosing spondylitis: clinical features. Rheumatology. 2nd edition. Ed: Klippel JH, Dieppe PA London: Mosby-wolfe. " 1988; 16:1-10.
102. Polley HF. Slocumb CH. " Rheumatoid spondylitis: a study of 1035 cases., " *ann intern Med.* 1974; 26: 240-9.
103. Mackay K., et al., "The Bath Ankylosing spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment., " *Arthritis Rheum.*1998; 41: 2263-70.
104. Aufdermaur M., " Pathogenesis of square bodies in Ankylosing spondylitis., " *Ann rheum Dis.*1989;48: 628-31
105. Puhakka KB., et al., " MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondyloarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.*, " 2004; 33: 332-8.
106. Remy M., et al., " Evaluation of magnetic resonance imaging for the detection of sacroiliitis in patients with early seronegative spondyloarthropathy., " *Rev Rheum Engl ED* 1996; 63: 577-83.
107. Jenkinson TR, et al., " Defining spinal mobility in Ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS Metrology Index., " *J Rheumatol* 1994; 21(9):1694-8.
108. Haywood KL., et al., "Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness., " *Rheumatology(Oxford)* 2004; 43(6): 750-7.
109. Garrett S., et al., "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index., " *J Rheumatol.* 1994; 21(12):2286-91.
110. Calin A., et al., "Defining disease activity in in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument?, " *Rheumatology(Oxford)* 1999; 38(9): 878-82
111. Calin A., et al., "A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index., " *J.Rheumatol.* 1994; 21(12): 2281-5.
112. Calin A., et al., "Ankylosing spondylitis defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function and outcome., " *J Rheumatol.* 1995; 22(4): 740-4.
113. Aaverns HL., et al., " Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the stoke ankylosing spondylitis spine score(SASSS)., " *Br J Rheumatol.* 1996; 35:373-6.

114. Braun J, et al., "Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems.," *Ann rheum Dis.*2004; 63(9): 1046-55.
115. Doward LC., et al., "Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis.,"*Ann rheum Dis.*2003; 62(1): 20-6.
116. Haywood KL., et al., "Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the patient generated Index.," *Rheumatol.* 2003;30(4):764-73.
117. Moore RA., et al., "Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk.," *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 8: 73.
118. Davis JC., "Ankylosing Spondylitis. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology Lippincott Williams and Wilkins P. ed: Koopman WJ, Moreland LW.," 2005; 1319-33.
119. Duruöz MT., Turan Y., "Tedavi. Ankilozan spondilit ve sponiloartropatiler(çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. 1. Baskı.," *Veri medikal Yayıncılık*, İstanbul, 2008; 154-86.
120. Toussiro E., Wendling D. " Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis.," *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 340-5.
121. Van Denderen JC., et al., "Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis.," *Ann rheum Dis.*2005; 64: 1761-4.
122. Braun J., 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(4): 499-505.
123. Gorman JD., Davis JC Jr., "Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha.," *N Engl J Med*, 2002; 346(18): 1349-56.
124. Braun J., et al., "First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis.," *Ann Rheum Dis.*2006; 65(3): 316-20.
125. Keat A., et al., "BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report for a working party of the British Society for Rheumatology.," *Rheumatology(Oxford).* 2005; 44(7): 939-47.
126. Anderson JJ., et al., "ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short- term improvement in ankylosing spondylitis.," *Arthritis Rheum.*2001; 44(8): 1876-86.
127. Fox MW, et al., "Neurological complication of ankylosing spondylitis.," *J Neurosurg.* 1993; 78(6): 871-8.
128. **Pécourneau V.**, et al., Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.*Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation.* 2018; 99(2): 383-9.

129. Gunay SM., et al., The effects of balance and postural stability exercises on spa based rehabilitation programme in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018; 31(2): 337-46.
130. Zão A., Cantista P., The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. *Rheumatology International* 2017; 37(12): 1979-90.
131. Kabasakal Y., "Spondiloartritler. Gümüşdiş G., Klinik Romatoloji El Kitabı. Ed: Doğanavşargil E. ", *Güven Kitabevi, zmir*. 2003; 501-39.
132. Garrett S., et al., "A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.," *J. Rheumatol*. 1994; 21(12): 2286–91.
133. Creemers MCW., et al., "Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system.," *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64(1):127–9.
134. Olivieri I., et al., "Enthesitis of spondyloarthritis can masquerade as Osgood-Schlatter disease by radiographic findings. " *Arthritis Rheum*. 2003; 49: 147-8.
135. McGonagle D., et al., "Characteristic MRI enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy.," *Arthritis Rheum*.1998; 41: 694-700.
136. Van Der Heijde D., et al., "ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments.," *J Rheumatol*. 1999; 26): 1003-5.
137. Laataris A., et al., "Enthesitis and its relationships with disease parameters in Moroccan patients with ankylosing spondylitis.," *Rheumatol int*. 2010; 10: 1007.
138. Aydin SZ., et al., "Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- α antagonist therapy:an ultrasound study.," *Rheumatology* 2010; 49: 578 -82.
139. Wang C., "Performance of ultrasound to monitor Achilles enthesitis in patients with ankylosing spondylitis during TNF-a antagonist therapy.," *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 1073-8.
140. Ortega Castro R., el al., Different clinical expression of patients with ankylosing spondylitis according to gender in relation to time since onset of disease. *Reumatol Clin*. 2013; 9(4): 221-5.
141. Rumyantseva DG., et al., Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease?, *Ter Arkh*. 2017; 89(5): 33-7.
142. de Winter JJ., et al., "Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a metaanalysis.," *Arthritis Res. Ther*. 2016; 18(1): 196.
143. Jeong H., et al., "Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: A comparison with ankylosing spondylitis.," *Int. J. Rheum. Dis*. 2015; 18(6): 661–8.
144. Corli J., et al., "Tumor necrosis factor- α inhibition in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Treatment response, drug survival, and patient outcome.," *J. Rheumatol*. 2015; 42(12): 2376–82.

145. Janneke J., et al., "Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis.," *Arthritis Research & Therapy*. 2016; 18:196.
146. Rummyantseva DG. et al., "Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease?." *Ter Arkh*. 2017; 89(5): 33-7.
147. Anand N., et al., "Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi., " *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; 18: 736–41.
148. Maas F., et al., "Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study.," *PLoS ONE*.2015; 10(4).
149. Kiltz U., et al., "Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?," *Arthritis Care Res*. 2012; 64(9): 1415– 22.
150. Filippucci E., et al., "Reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of Achilles tendon enthesopathy in seronegative spondyloarthropathies.," *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(12): 1850-5.
151. Amal A., et al., Value of musculoskeletal ultrasonography in the diagnosis of peripheral enthesopathy in early spondyloarthropathy. *Egyptian Rheumatology & Rehabilitation*. 2014; 41: 51–7.
152. Resnick D., "Niwayama G., Entheses and enthesopathy. Anatomical, pathological, and radiological correlation. *Radiology*," 1983; 146:1–9.
153. Ruysen-Witrand A., et al., "Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis.," *RMD Open*. 2017; 3(2).
154. Garret S., et al., " A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
155. Süleyman E., et al., "Clinical and ultrasonographic enthesopathy in inflammatory rheumatic diseases : Is MASEI or only calcaneal enthesitis sufficient?," *Z Rheumatol*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0405-2>.