

**T. C.**  
**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE DİFFÜZ İDİOPATİK  
İSKELETSEL HİPEROSTOZİS'TE ENTESOPATİK  
TUTULUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eylem METE ÖZMEN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ**

**Manisa – 2011**

## ÖNSÖZ

Tezimin planlanması ve yapım aşamasında yakın desteğini esirgemeyen ve asistanlık eğitimimde her konuda bilgi ve deneyimleriyle yol gösterici olan Prof. Dr. Zeliha Ünlü'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu, Prof. Dr. Tuncay Duruöz, Doç. Dr. Canan Tıkız'a, rotasyon eğitimlerim sırasındaki yakın desteklerinden dolayı Nöroloji Anabilim Dalı, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm fizyoterapist, hemşire ve klinik personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Sevgi ve desteklerini, tüm sıcaklığıyla, hep yanıbaşımnda hissettiğim, eşim, oğlum ve aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eylem METE ÖZMEN

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)	3
1.1. Spondiloartropatilerin Sınıflandırılması	3
1.2. Ankilozan Spondilitin Sınıflama Kriterleri	5
1.3. Ankilozan Spondilitin Epidemiyolojisi	5
1.4. Ankilozan Spondilitin Etyoloji ve Patogenezi	6
1.5. Ankilozan Spondilitin Klinik Bulguları	9
1.6. Ankilozan Spondilitte Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme	11
1.7. Ankilozan Spondilitte Laboratuar Değerlendirme	14
1.8. Ankilozan Spondilitte Görüntüleme Yöntemleri	15
1.9. Ankilozan Spondilitte Ayırıcı Tanı	15
1.10. Ankilozan Spondilitte Prognoz	16
1.11. Ankilozan Spondilitte Tedavi	16
2. DİFFÜZ İDİYOPATİK İSKELETSEL HİPEROSTOZİS (DİSH)	17
2.1. DİSH'in Epidemiyolojisi	17
2.2. DİSH'in Etyopatogenezi	17
2.3. DİSH'in Kliniği	18
2.4. DİSH İçin Tanı Kriterleri	19
2.5. DİSH'in Radyolojisi	19
2.6. DİSH'in Tedavisi	20
3. ENTEZİT	20
3.1. Entezitte Radyolojik Görüntüleme	23
3.2. Entezitte Tedavi	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	31
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
VI. ÖZET	50
VII. SUMMARY	52
VIII. EKLER	54
IX. KAYNAKLAR	62

## KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group)
ASÇG	: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropathy Study Group- ESSG)
ASQoL	: Anlikozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire)
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BAS-G	: Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Global Score)
BASMI	: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
BASRI	: Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DFI	: Dougados Fonksiyonel İndeksi (Dougados Functional Index)
DİSH	: Diffüz İdiopatik Skletal Hiperosteoz
DM:	: Diabetes Mellitus
EDASMI	: Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Edmonton Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ-S	: Hastalık Değerlendirme Anketi'nin spondiloartropatilerde kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi
HLA	: Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin

MASES	: Maastricht AS Entezit Skoru
MEI	: Mander Entezit İndeksi
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid faktör
SF-36	: Short Form Health Survey-36 (Kısa Form-36)
SİE	: Sakroiliak eklemler
SpA	: Spondiloartropatiler
SS	: Standart Sapma
TNF	: Tümör nekrozis faktör
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analog Scale (Vizüel Analog Skala)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

## I. GİRİŞ

Spondiloartropatiler (SpA); entezit (tendonların, ligamanların ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon) ve sinovit, aksiyel iskeletin inflamasyonu (sakroiliak eklemler ve omurga) ve periferik eklemlerde oligoartrit ile karakterize, genetik yatkınlığın söz konusu olduğu, inflamatuvar, romatizmal hastalıklardır. Ankilozan spondilit (AS) bu hastalıkların prototipidir (1, 2).

Entezopati veya entezit SpA'lerin ayırt edici bir özelliğidir. Tutulan yerlerde radyolojik olarak erozyonlar ve reaktif kemik oluşumları görülür (3). AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin başlıca alanını entezis bölgeleri belirler (4). Entezis; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler yanı sıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezis sorumludur ve bu durum sakroiliak eklemlerin (SİE) füzyonuyla sonuçlanabilir (5). Entezis aynı zamanda omurga dışındaki bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusta plantar fasya ve aşil tendonudur. Topuk ağrısı ve mobilitede azalma bulgusu verir. Plantar fasiite bağlı kalkaneal spurlar genellikle birkaç ay içerisinde radyografik olarak gözle görülebilir duruma gelir. Diğer omurga dışı yerleşim yerleri ise; tibial tüberküller, iskial tuberositalar, pelvik addüktör kasların femura yapışma yerleri ve kostokondral bağlantı yerleridir (6).

Mander ve ark (4) AS'de hastalık aktivitesinin ölçümünde kullanılmak üzere, çeşitli entezis alanlarında duyarlılığın değerlendirilmesi sistemine dayanan bir entezis indeksi geliştirmişlerdir. Bu ölçütte AS'de tutulması muhtemel ya da tutulduğu bilinen 66 noktaya yapılan güçlü bir palpasyonla verilen cevap skorlanmıştır (4, 7). Mander entezis indeksi (MEI)'nin hastalık aktivitesini belirlemede antropometrik ölçümlere göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. MEI'nin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine bağlı klinik değişikliklere karşı da duyarlı olduğu bildirilmiştir (4).

L Heuft-Dorenbosch ve ark (7), 2003 yılında MEI'deki entezis sayısını azaltarak 13 noktadan oluşan kısaltılmış entezis indeksini geliştirmişlerdir. Maastricht AS Entezit Skoru (MASES) adı verilen yeni ölçütte entezis şiddetini derecelendiren sistemi (0, 1, 2, 3) olarak değil; var, yok şeklinde skorlamışlardır (7).

Diffüz idiyopatik iskeletsel hiperostosis (DİSH) spinal ve periferik entezit ile karakterize dejeneratif bir hastalıktır. Başlıca bulgu omurgada ve entezislerde sertlik ve ağrıdır. Erkeklerde kadınlara nazaran daha çok rastlanır, sıklığı yaşla artar (8).

DİSH'te oluşan omurga dışı bulgular en sık pelviste görülmektedir. Ligaman ve tendonların yapışma yerlerinde oluşan ossifikasyon (entezit), seronegatif SpA'lerde görülen ince spiküllü sınırları belirsiz olarak saptanan kemik proliferasyonlarının aksine düzgün sınırlı, kaba kemik yığına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak görülen karakteristik özellikler iliolumber ve sakrotuberöz ligament kalsifikasyonlarıdır. Eklem çevresindeki osteofitler en sık kalça ve SİE'in inferior yüzü boyunca saptanmaktadır. Omurga dışında görülen diğer kemik proliferasyonları patellar köşeler, kalkaneus ve ulnanın olekranonunda ortaya çıkmaktadır (9).

Bu bilgilerin ışığında AS ve DİSH entezopatik tutulumla karakterize hastalıklardır. Bu hastalarda hastalık aktivitesini belirlemede, entezis bölgelerinin tutulumu önemlidir. Tez çalışmamızda her iki hastalıktaki entezopatik tutulumların sıklığı fizik muayene bulgularına dayanarak araştırıldı. Ayrıca entezopatik tutulumun hastalık aktivitesi, hastanın fonksiyonel durumu ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisi de irdelendi.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

Spondiloartropatiler (SpA), entezit (tendonların, ligamanların ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon) ve sinovit, aksiyel iskeletin inflamasyonu (sakroiliak eklemler ve omurga) ve periferik eklemlerde oligoartrit ile karakterizedir. SpA'de kendine özgü fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikler söz konusudur. Romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktör (RF)'nin negatif olduğu bir grup kronik, inflamatuvar, romatizmal hastalıklardan oluşur. AS, SpA grubu hastalıkların prototipini oluşturur (1, 2). Hastalığın erken evrelerinde özellikle SİE'ler, geç evrelerinde aksiyel iskelette tutulum olur. Hastalıkta periferik eklem tutulumu da olabilir. Akut anterior üveit, aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer apikal lob fibrozisi, nörolojik tutulum, amiloidoz gibi iskelet dışı bulgular da eklem tutulumuna eşlik edebilir. Hastalarda doku uygunluk antijenlerinden (MHC) insan lökosit antijeni (HLA) B27 pozitifliği genetik yatkınlığa işaret eder (10).

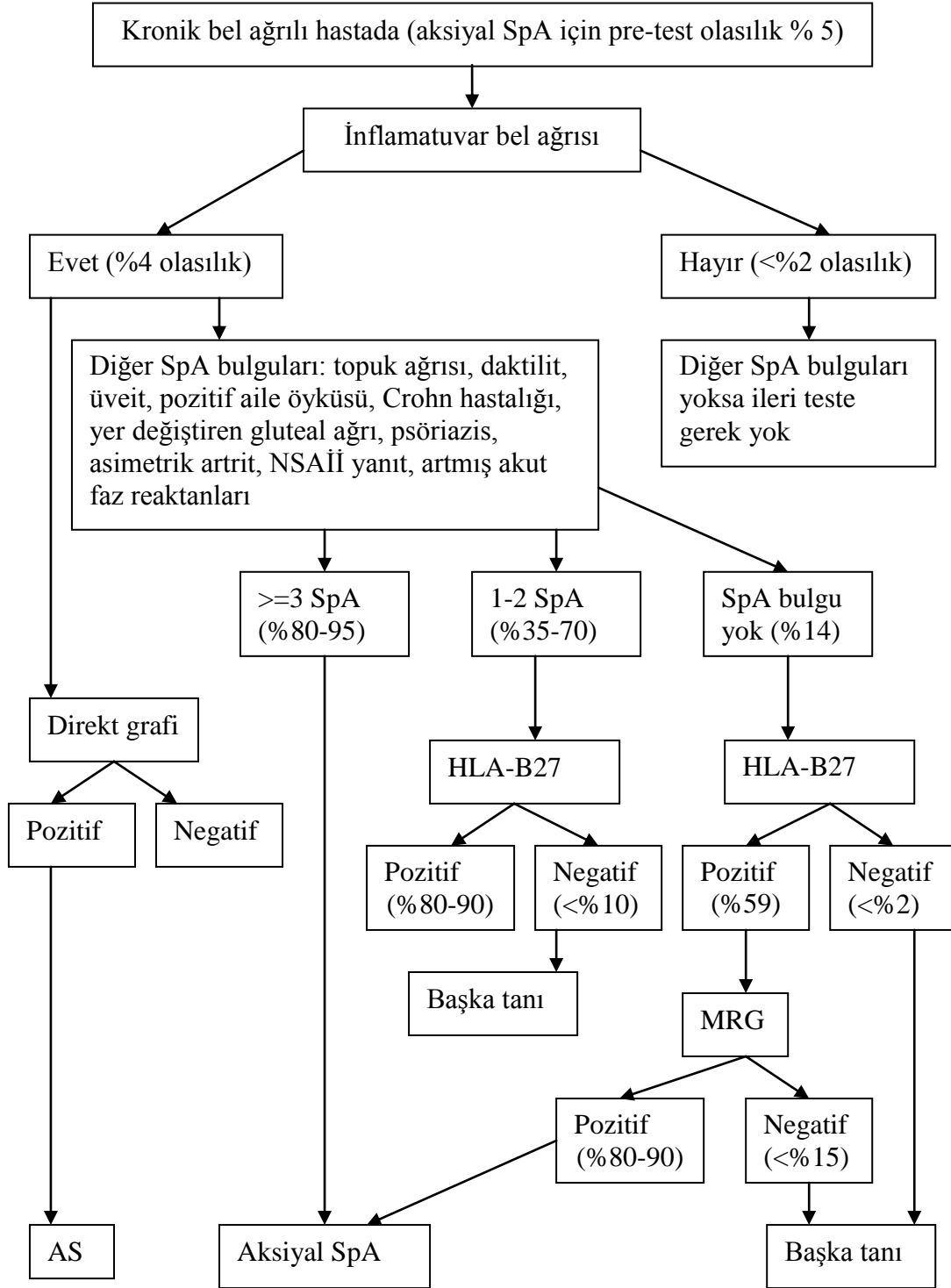
#### 1. 1. Spondiloartropatilerin Sınıflandırılması

SpA grubunda AS, Reiter sendromu / reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığıyla (İBH) ilişkili SpA, psöriatik artrit, farklılaşmamış SpA'ler, juvenil kronik artrit ve juvenil başlangıçlı AS başlıca yer alan hastalıklardır. SpA'ların klinik özellikleri; periferik artrit (ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde, asimetrik), sakroileit, RF negatifliği, grubun çakışan eklem dışı bulguları (örneğin anterior üveit), aile öyküsü, HLA-B27 ile olan ilişkisidir. SpA'lar grubunun tümü için tanı amaçlı Avrupa SpA Çalışma Grubu (ASÇG) ölçütleri ve Amor kriterleri (10) geliştirilmiştir. Her iki kriterde de sakroileit vardır, ancak tanısal değeri yoktur. Bu kriterler çeşitli populasyon gruplarında geçerliliği kanıtlanmış ve duyarlılık ve özgüllüğü genellikle % 85'in üzerinde bulunmuştur (11). Ancak son dönemlerde İspanya'da yapılan bir çalışmada ASÇG kriterleri düşük düzeyde karşılayan hastaların yalnızca % 46,6'sının takipten 5 yıl sonra SpA'lı oldukları belirlenmiştir (12). Amor kriterleri için bu oran % 76,5 ile daha iyi bulunmuştur. Böylelikle radyografik sakroileit eksik olan inflamatuvar bel ağrılı hastalarda aksiyel SpA'nın erken tanısı için, yeni bir yaklaşım önerilmiştir (13). Rudwaleit ve ark. (13) hekimlere aksiyel SpA'nın erken tanısında yardımcı olmak amacıyla "Karar ağacı" temeline dayanan yeni ve ilginç bir yaklaşım önerilmişlerdir (Tablo 1). Bu kriterlere göre sonuçlar aksiyel tutulumlu spondiloartrit için olasılık yüzdeleri şeklinde ifade edilmektedir. Kesin Aksiyel SpA için



%90'ın üstü gerekir. Eğer olasılık %80 ile 90 arasında ise tanı yüksek olası şeklinde düşünülür (11).

**Tablo 1: Aksiyal spondiloartrit için karar ağacı**



## 1.2. Ankilozan Spondilitin Sınıflama Kriterleri

Ankilozan spondilit tanısı için geliştirilen Roma (1961) ve New York (1966) kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle New York kriterleri modifiye edilmiştir (1984) (Tablo 2) ( 1, 2, 14, 15).

<b>Tablo 2: AS için Modifiye New York Sınıflama Kriteri (1984)</b>
<b>A. Klinik kriterler</b>
1. Egzersiz ile düzelen fakat dinlenmeyle hafiflemeyen en az 3 ay süren inflamatuvar bel ağrısı ve tutukluk
2. Lomber omurganın sagittal (yanlara) ve frontal (ön ve arka) düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
<b>B. Radyolojik kriterler</b>
1. İki taraflı 2-4. derece sakroiliit
2. Tek taraflı 3-4. derece sakroiliit
Kesin AS, 1 radyolojik ve 1 klinik kriter bulunması
Olası AS, 3 klinik kriter veya klinik kriter olmaksızın 1 radyolojik kriter olması

Etyolojisi kesin belli olmayan tüm hastalıklar gibi AS tanısı da klinik özelliklere dayanmaktadır. Sadece omurga tutulumu olan hastalık aksiyel tutulumlu, periferik tutulumu da varsa periferik tutulumlu AS olarak sınıflanmaktadır (2, 10).

## 1.3. Ankilozan Spondilitin Epidemiyolojisi

Daha çok beyaz ırkta yapılan çalışmalara göre öngörülen AS prevalansı %0,2-2 arasındadır. Prevalans ırklara ve coğrafik dağılıma göre farklılık göstermektedir, bu farklılık HLA-B27 antijeninin populasyonlarda farklı oranda bulunması ile ilişkili olabilir (2). AS prevalansı HLA-B27 sıklığı ile yakın paralellik göstermektedir (10). Hastalarda HLA-B27 sıklığı %90'dan fazladır ve HLA-B27 pozitif bireylerde AS prevalansı %2'dir (14). Ankilozan spondilit insidansı coğrafi bölge ve etnik gruplara göre farklılıklar göstermekte olup, yaş ve cinse göre düzeltilmiş AS insidansı yılda 7.3/100.000 kişidir (2,15).

Önceki çalışmalarda daha yüksek saptanan erkek üstünlüğü, yapılan son çalışmalara göre daha az bulunmuş olup erkek/kadın oranı 3-5/1 olarak saptanmıştır (2, 15). Hastalık erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (2).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı üçüncü dekattır (15). Nadiren 16 yaşından önce başlar ve 5-10 yıl sürebilen entezit, alt ekstremitede oligoartrit ataklarından sonra klasik hastalık tablosu gelişir (2).

#### **1.4. Ankilozan Spondilitin Etyolojisi ve Patogenezi**

AS'nin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir. Hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (10). HLA-B27 ile benzerlik gösteren Klebsiella pneumoniae polisakkaritlerinin etyolojideki rolü halen tartışmalıdır (16).

##### **1.4.1. Histopatoloji**

AS, histopatolojik olarak SİE ve periferik entezis bölgelerinde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Entezopati komşu kemik iliğinde belirgin ödemin olduğu ve sıklıkla kemikleşme ile sonuçlanan eroziv lezyonlarla karakterizedir (2, 17). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (aşıl tendonu) AS'de daha sık tutulur (18, 19). Entezal fibrokartilaj, SpA'lerin karakteristik immün yanıt hedefi ve tipik immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü yerdir. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. İnflamatuvar infiltrasyon ve destrüksiyon yalnız intervertebral disk enteziti şeklinde olmayıp, yine fibrokartilaj yapısında olan annulus fibrozusu tümüyle etkileyecek biçimdedir (18, 20).

Entezit ve sinovitin her ikisinin özelliklerine sahip olan sakroiliit, AS'in erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftadır. Erken lezyonlar, subkondral granülasyon dokusu, ligaman ve periostta lenfosit ve makrofaj infiltratları ve subkondral kemik iliği ödeminden oluşmaktadır. Sinovit bunu izlemekte ve yeni kemik oluşumu adacıkları ile pannus oluşumuna ilerleyebilmektedir. Hasar görmüş eklem kenarlarının yerini, tedrici olarak fibrokartilaj rejenerasyonu ve sonra da kemikleşme almaktadır. En sonunda eklem tamamen kapanabilmektedir (17, 21). Normal kişilerde de 40 yaşından sonra SİE ankiloz olabilir. Altmış yaşındaki erkeklerin %80'inde, kadınların %30'unda kısmi veya tam ankiloz görülebilir. Ancak yaşla ilişkili ankiloz, SİE'in

ligamentöz üst bölümünde görülürken, sinovyal bölümün ankilozu sadece AS'de görülür (2, 17).

Vertebrada, erken dönemde annulus fibrozus ile vertebral kemiğin birleşim yerinde iltihabi granülasyon dokusu bulunmaktadır. Dış annüler lifler aşınmakta ve sonunda kemikleşmekte, sindesmofit denilen kemik çıkıntılarının başlangıcını oluşturmaktadır. Bu yapılar daha sonra devam eden enkondral kemik oluşumu ile büyümekte, sonunda ardışık vertebra cisimleri arasında köprüleşme oluşturmaktadır. Bu sürecin yukarıya doğru ilerlemesi radyolojik olarak gözlenen 'bambu kamışı'na yol açmaktadır. Omurgadaki diğer lezyonlar, yaygın osteoporoz, vertebra cisimlerinin disk kenarlarında erozyonlar, vertebraların 'kareleşmesi' ve disk-kemik sınırının iltihabi yıkımıdır. Apofizyal eklemlerin iltihabi artrit yaygın olup, kıkırdağın pannus tarafından erozyonunu sıklıkla kemik ankilozu takip eder (17)

Hastalığın erken evresinde, anlamlı hareket kısıtlılığı gelişmeden önce vertebrada ve proksimal femurda kemik mineral dansitesinde önemli azalma olmaktadır (17).

AS'deki periferik artritte sinoviyal hiperplazi, lenfoid infiltrasyon ve pannus oluşumu görülebilmekte fakat bu süreç Romatoid Artrit (RA)'da görülen aşırı miktarda sinoviyal villuslar, fibrin depolanmaları, ülserler ve plazma hücre toplanmasından yoksundur. Subkondral granülasyon dokusunun proliferasyonu ile oluşan merkezi kartilajinöz erozyonlar AS'de yaygın olmasına rağmen RA'da nadirdir (17).

#### **1.4.2. İmmünojenetik Faktörler**

AS etyopatogenezi en önemli rolü olan gen kuşkusuz HLA-B27'dir (15). HLA-B27'nin patogenezi için rolüne ilişkin pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlardan artrojenik peptid hipotezi, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından CD8+T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesini tanımlar (22). Başka bir varsayım da, B27 molekülünün mikrobiyal epitoplarla benzerliğine dayanır (moleküler benzerlik). Bu görüşe göre mikrobik antijenler B27 ile çapraz reaksiyon göstermektedir. Dolayısıyla B27 ağır zinciri,  $\beta$ 2 mikroglobulin ve peptid kompleksi oto-reaktif T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir (15). Bir başka görüşe göre B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (15).

Dizigotik ve monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, HLAB27'nin hastalık için yalnızca %16 oranında risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir (22). Bu durum AS'de

HLA dışı genlerin rolünü düşündürmektedir. Bunlardan biri MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A genidir (MICA). Bu gen; ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitelyum hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Patogenezdeki rolünü düşündüren başlıca kanıt Sardinya'daki B27 negatif AS'li olgularda MICA-A4 sıklığındaki artıştır (23). Bazı çalışmalarda AS'de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ) bölgesi ile ilgili polimorfizmler bildirilmiştir (24).

### **1.4.3. Mikroorganizmalar**

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, AS'li hastalarda ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, Klebsiella pnömonia ve E. Coli'ye karşı oluşan IgG ve IgA antikor düzeyleri artmıştır (16). AS'li hastaların büyük bölümünde barsak inflamasyonunun olması ve hastaların sülfasalazinden fayda görmesi enterik bir patojenin tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AS'li hastaların %12'sinde Klebsiella pnömonia veya E. Coli'ye karşı yüksek IgA düzeyleri saptanmıştır (2). AS'de hastalık aktivitesiyle, özellikle periferik artrit ile korelasyon gösteren semptomatik veya asemptomatik barsak inflamasyon bulgularının saptanması, patogenezde normal barsak florasının tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmüştür (25). Ek olarak siprofloksasin alan ve almayan reaktif artritli hastaların 4-7 yıl sonraki değerlendirmede tedavi alan 2, almayan 11 hastada kronik artrit geliştiği görülmüştür. Akut fazda kullanılan antibiyotik tedavisinin klinik prognozu etkiliyor görülmesi, mikrobiyal ajanların kronik hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir (26).

### **1.4.4. Sitokinler**

TNF $\alpha$ 'nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF $\alpha$  ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit gelişimi saptanmıştır (19). SİE'den alınan sinoviyal biyopsilerde; makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler ve TNF $\alpha$  mRNA'sı gösterilmiştir (27). Hem AS'li olgular, hem de B27 pozitif sağlıklı yakınlarında TNF $\alpha$  pozitif T hücre sayıları B27 negatif kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin [interlökin (IL)-2 ve interferon gamma (IF $\gamma$ )] ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF $\alpha$  konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-gama üretimini bozmasından

kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (19, 28).

## **1.5. Ankilozan Spondilitin Klinik Bulguları**

### **1.5.1.İskelet Bulguları:**

AS'in klinik belirtileri genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. AS'li hastaların yaklaşık %75'inde ilk yakınma bel ağrısı ve tutukludur. Bu yakınmanın özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır. Ağrı başlangıçta derin gluteal bölgede hissedilse de çoğu zaman lokalizasyonu zor olabilir. Bazen belde, bazen siyatı ile karışacak şekilde uyluk arka yüzünde hissedilebilir. Başlangıçta genelde tek taraflı ve aralıklı olurken, birkaç ay içerisinde devamlı ve iki taraflı hissedilebilir. Künt ve şiddetli bir ağrı olabilir. Öksürme, hapsirme veya belin ani hareketleri ile artabilir. Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilir (2).

Hem entezitis hem de sinovit, AS'de gözlenen aksiyel ve periferik artrite büyük oranda katkıda bulunur. Entezit; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransversal eklemler yanısıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ayrıca interspinöz ve paravertebral ligamentlerin kemik bağlantı yerleri de tutulmuş olabilir. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezit sorumludur ve bu durum SİE'lerin füzyonuyla sonuçlanabilir (5). Entezit aynı zamanda omurga dışındaki bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusta plantar fasya ve aşil tendonudur. Topuk ağrısı ve mobilitede azalma bulgusu verir. Plantar fasiite bağlı kalkaneal spurlar genellikle birkaç ay içerisinde radyografik olarak gözle görülebilir duruma gelir. Diğer omurga dışı yerleşim yerleri ise; tibial tüberküller, iskial tuberositalar, pelvik addüktör kasların femura yapışma yerleri ve kostokondral bağlantı yerleridir (6). Özellikle jüvenil başlangıçlı AS'de aksiyel tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezit ve oligoartrit olabilir (11, 6).

Kostovertebral eklemler dahil olmak üzere torakal omurga tutulumu ve öksürükle artan, bazen plöritik tarzda sırt ve göğüs ağrısı olabilir (2) .

Sakroileitin semptomları tipik olarak geç ergenlik çağında, yaşamın üçüncü dekadına kadar gelişme gösterir. Hastalarda genellikle tek taraflı veya çift taraflı gluteal bölge ağrısı vardır. Başlangıçta SİE'in aşağı-ön sinovyal bölümü etkilenirken daha sonra

buna bağlı olarak osteopeni ve osteitis gelişir ve buna bağlı enkontral ossifikasyon olarak, SİE'in alt bölümünün erezyonları radyografilerde görünür hale gelir. Hastalığın daha da ilerlemesiyle eklem boyunca ankiloz oluşur (11).

Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve kronikleşebilir. Tipik olarak kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve metatarsofalangeal eklemler gibi alt ekstremiteleri etkiler. Üst ekstremitte tutulumu nadirdir. Sinovit, karakteristik olarak oligoartiküler, asimetrik ve tekrarlayıcı seyreder. Periferik artritın olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (29). Temporomandibler eklemler de etkilenebilir ve ağız açıklığında azalma ve çiğneme fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. AS'li kadın hastaların dahil edildiği çalışmalarda, periferik artrit prevalansının %23-75 arasında değiştiği gösterilmiştir (11).

Osteoporoz AS'nin önemli bir bulgusu olabilir. Hastaların 1/3'nden daha fazlasında gözlenebilen osteoporoz, hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir. Özellikle çok aktif hastalığa sahip olanlarda hastalığın ilk birkaç yılı içerisinde belirgin hale gelebilir ve vertebral kırıklarla sonuçlanabilir (11).

### **1.5.2. İskelet Dışı Bulgular**

#### **Genel Belirtiler:**

Yorgunluk, kilo kaybı ve hafif dereceli ateş gibi yapısal belirtiler sık oluşur (10).

#### **Göz Tutulumu:**

Akut anterior üveit veya iridosiklit AS'nin en sık görülen iskelet dışı bulgusudur. HLAB27 pozitif olanlarda daha sık görülür. Eklem hastalığı aktivitesi ile ilişkisi yoktur. Görme bozukluğu, gözde kızarıklık, ağrı, yaşarma ve fotofobi oluşur (10,15).

#### **Kardiyovasküler Tutulum:**

Kardiyak tutulum değişkendir. Kardiyak tutulumun bulguları assendan aortitis, aort kapak yetmezliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardittir (10, 15).

#### **Pulmoner Tutulum:**

Akciğer tutulumu AS'nin nadir ve geç bir bulgusudur. En sık apikal fibrozis ve plevral kalınlaşma görülür. Hastalık başlangıcından 20 yıl sonra yavaş, ilerleyici, bilateral apikal fibrozis olabilir, olguların 1/3'nde kavitasyon gelişebilir. Bu kavitelerde Aspergillus kolonize olabilir. Hastalar ksrk, dispne ve bazen hemoptiziden yakınabilir.

Kostovertebral eklem tutulumu nedeni ile göğüs ekspansiyonu azalsa bile, artmış diyafragmatik solunum nedeni ile hastaların ventilasyon sorunu olmaz (2, 10).

### **Nörolojik Tutulum:**

Nörolojik komplikasyonlar kırığa, instabiliteye, basıya veya inflamasyona bağlıdır. Küçük travmalar spinal kırığa neden olabilir. En sık etkilenen yerler servikal 5-servikal 6 ve servikal 6-servikal 7 düzeyleridir. Atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir. Periferik eklem tutulumu olanlarda daha sıktır. Lumbosakral köklerin tutulumuna bağlı kauda ekuina sendromu da görülebilen ciddi komplikasyonlardandır.

### **Renal Tutulum:**

AS'deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur (% 62). Sekonder amiloidoz nadir olup, uzun süre devam eden aktif hastalığı olan hastaların % 1-3'ünde rapor edilmiştir. Hastalar tipik olarak nefrotik aralıkta bir proteinüriye sahiptir ancak renal yetmezliğe kadar ilerleyebilir. Renal yetmezlik geliştiğinde prognoz kötüdür. İmmünglobülin (Ig) A nefropatisi AS'de nadiren görülür. Hastalarda ayrıca NSAİİ ve sülfasalazin gibi hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavisinden kaynaklanan analjezik nefropatisi de olabilir (2, 11).

### **Gastrointestinal Tutulum:**

Proksimal kolon ve terminal ileumda makroskopik ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada kolonoskopi ile gösterilmiştir (2).

## **1.6. Ankilozan Spondilitte Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme**

AS'nin erken tanısı için özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk patolojik fizik muayene bulgusu SİE'de hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon, el-yer mesafesi ölçülerek değerlendirilebilir. Öne fleksiyonu değerlendirmede kullanılan Schober veya Modifiye Schober testi kullanılabilir. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir (2, 11).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon



nedeniyle boyun fleksiyon pozisyonunda sabitlenir. Bu durum kişi dik olarak duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır. Hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur. Bu tipik deformiteler genellikle 10 yıl veya daha uzun süreli hastalık sonrası gelişir (2).

Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Yaşa ve cinse bağlı olarak değişmekle birlikte bu farkın 5 cm'in altında olması anlamlıdır (11).

Entezitlerin muayenesinde Mander Entesit İndeksi (MEI) ile Maastricht AS Entesit Skoru (MASES) kullanılır. MEI; Mander tarafından 1987'de tanımlanan 66 entezisin basmakla duyarlılığının değerlendirildiği bir indekstir. L Heuft-Dorenbosch ve arkadaşları tarafından Mander entesit indeksi (MEI) 'nin kısaltılmış şekli olan MASES geliştirilmiştir (4, 7).

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (vizüel analog skala: VAS) en etkili yöntemdir.

Hastaların metrolojik değerlendirmesinde Maksymowych ve arkadaşlarının (30, 31) geliştirdiği Edmonton Ankylosing Metrology Index (EDASMI) ve Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) de kullanılabilir. EDASMI hastaların tedaviye yanıtını takip etmekte kullanılan spinal mobilitayı, göğüs ve kalça mobilitelerini ölçen dört basit parametreden oluşur. Bu parametreler, servikal rotasyon ölçümü, göğüs ekspansiyonu, lateral lomber fleksiyon ve kalçanın internal rotasyonu ölçümlerinden oluşur. Minimum puan 0, maksimum puan 16 olup yüksek puan daha ileri AS'yi düşündürür (30, 31). BASMI'de servikal, torakal ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapılır. Bu ölçümler tragus duvar mesafesi, modifiye Schober, servikal rotasyonlar, lomber lateral fleksiyon farkı, intermalleoler mesafe ölçümlerini içerir. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirilir. Bu indekste toplam skor aralığı 0-10 arasındadır (32).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI); yorgunluk, spinal ağrı, periferik ağrı ve şişlik, entezal ağrı ve sabah tutukluğunu içeren hastalığın aktivitesinin semptom ve bulgularını değerlendiren bir ölçüttür. 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır. BASDAI'nin >4 olması hastalık

aktivitesinin şiddetli olduğunu belirtir ve skorun artması hastalık aktivitesinde artışı gösterir (2, 33).

Fonksiyonel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (2).

Yaşam kalitesini değerlendirmek için AS'ye spesifik oluşturulmuş, toplam 18 sorudan oluşan ve “evet” veya “hayır” şeklinde cevaplanan, uygulaması kolay, gereksinimlere dayalı bir yaşam kalitesi ölçüm gereci olan “Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi” (Ankylosing Spondylitis Quality of Life: ASQoL) önerilmektedir. Hastalık değerlendirme anketi'nin spondiloartropatilerde kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi (HAQ-S) ve Kısa Form 36 (SF-36) fonksiyonel düzeyi belirlemek için kullanılan diğer ölçeklerdir (34, 35).

Yukarıda sıralanan hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFI ve ASQoL en güçlü ölçüm yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır (36).

AS'in değerlendirilmesi için gerekli kriterleri belirlemek üzere oluşturulan çalışma grubu ASAS (Assesments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group: Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu) tarafından klinikte hasta izleminde kullanılabilecek olan klinik değerlendirme parametreleri önerilmiştir (Tablo 3) (1, 37).

**Tablo 3:** AS’de belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından önerilen bölümler ve yöntemler

<b>Bölüm</b>	<b>Önerilen yöntem</b>
Fiziksel işlev	- *BASFI - *DFI
Ağrı	- VAS (1-gün içinde, 2-gece)
Hastanın global değerlendirmesi	- *BAS-G
Spinal mobilite	- Occiput-duvar uzaklığı - Göğüs ekspansiyonu - Modifiye Schober testi - Lateral lomber fleksiyon ya da *BASMI
Tutukluk/inflamasyon	- *BASDAI içindeki sabah tutukluğu ile ilgili sorular ya da sabah tutukluğu süresi
Yorgunluk	- *BASDAI içindeki yorgunluk ile ilgili soru
Periferik eklemler ve entezisler	- Şiş eklem sayısı, 44 eklemeye göre entezis skoru

- \* BASFI : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
- \* DFI : Dougados Fonksiyonel İndeksi (Dougados Functional Index)
- \* BAS-G : Bath Ankilozan Spondilit Global Değerlendirme Skoru (Bath Ankylosing Spondylitis Global Score)
- \* BASMI : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
- \* BASDAI : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

### **1.7. Ankilozan Spondilitte Laboratuvar Değerlendirme**

Hastaların %75’inde artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) bildirilmiştir. Ancak akut faz reaktanlarındaki artış hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir. Hastaların % 15’inde hafif normokrom bir anemi olabilir. Bazı hastalarda serum alkalen fosfataz yüksekliği görülür. AS’de akut faz reaktanları ile ilişkili serum IgA’ında biraz yükselmeye de rastlanmaktadır (10).

### **1. 8. Ankilozan Spondilitte Görüntüleme Yöntemleri**

Entezis lezyonlarını tanımlamada radyografik özellikler önemli bir yer tutar. Bunlar entezal kemik insersiyonunda osteopeni, kemik korteksinde düzensizlik, erozyon, entezal yumuşak doku kalsifikasyonu, saçaklanma ve yeni kemik oluşumdur (2). Küçük eklemlere ya da derin yerleşimli büyük sinovyal eklemlere komşu olan veya spinal kanal etrafındaki entezitler ancak görüntüleme yöntemleri ile tanınabilir. “Altın standart” kabul edilen konvansiyonel radyografiler erken dönem değişiklikleri saptamada başarısızdır ve sakroiliitin de dahil olduğu radyolojik değişikliklerin yavaş gelişiyor olması alternatif, duyarlılığı daha fazla olan görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Biyolojik ajanların gündeme gelmesi ile SpA’larda ilk kez hastalığın seyrine etki edilebileceği düşüncesi de gelişmektedir. Bu da inflamatuvar değişikliklerin daha erken farkedilmesi, değişikliklerin izlenebilmesi ve farklı prognoza sahip hasta gruplarının tanımlanması gereksinimini doğurmuştur (38).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)’nin yaygınlaşmasından önce bilgisayarlı tomografi (BT) ve sintigrafi aksiyal görüntülemede yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak kemik yapı dışında bilgi vermemesi, radyasyon kullanımı ve erken dönemde oluşan subkondral kemik ödemi saptayamaması BT’nin kullanım alanını sınırlandırmıştır (39, 40).

MRG, erken dönem sakroiliiti ve aktif inflamasyonu saptamada oldukça duyarlı bir yöntemdir (11).

Ultrasonografi (USG); periferik eklem tutulumları ve entezitlerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Tendon kalınlaşması, infratendinöz kalsiyum depozitleri ve periostal değişiklikleri gösterebilir (41 ). İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak görüntülenmesi için MRG ve USG, radyografik incelemeden daha duyarlı sonuçlar vermektedir.

### **1.9. Ankilozan Spondilitte Ayırıcı Tanı**

AS dışındaki en sık bel ağrısı nedenleri mekanik ve dejeneratif bel ağrılarıdır. Daha az sıklıkla görülen metabolik, enfeksiyöz ve malign nedenli sırt ağrısı nedenleri de AS’den ayırt edilmelidir. Okronozis AS’ye klinik ve radyografik olarak benzer bir fenotip oluşturabilir. DİSH’te paraspinöz ligamanların belirgin kalsifikasyonu ve kemikleşmesi olmaktadır. Ligamentöz kalsifikasyonlar genellikle ön spinal ligamentlerde en belirgindir ve vertebra cisimlerinin ön yüzünde akan balmumu görünümü vermektedir. İntervertebral disk aralıklarının korunması, sakroiliyak ve apofizyal eklemlerin normal görülmesi

DİSH'in AS'den ayırımına yardım etmektedir (17). AS ve DİSH birlikteliği olgu sunumlarında bildirilmiştir (49).

### **1.10. Ankilozan Spondilitte Prognoz**

AS'nin seyri çok değişkendir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterize olan prognozun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir. Ölüm nedenleri amiloidozis ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonlarından başka kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal hastalıklardır. Hastalık süresi arttıkça işlevsel kısıtlılıklar artar. Bütün olarak bakıldığında hastalığın ilk on yılı özellikle önemlidir. AS'li hastalarda fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalık süreleri en az 10 yıl olan AS de dahil olmak üzere spondiloartropatileri olan hastalarda yapılan bir çalışmada, yedi değişkenin, hastalığın ilk 2 yıllık izlem döneminde oluşmuşlarsa hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuşlardır. Bu değişkenler şunlardır; kalça eklem artrit, ESH'nın 30 mm/saat üzerinde olması, NSAİİ'lerin etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, sosis parmak, oligoartrit ve 16 yaşından önce başlangıç (10). Yakın zamanda kısmi remisyonu tanımlamak için ölçütler de tanımlanmıştır. Bugün bunlar ASAS-20 düzelme ölçütleri olarak bilinmektedir (37).

### **1.11. Ankilozan Spondilitte Tedavi**

Tedavide amaç ağrı, tutukluk ve yorgunluğu gidermek, deformiteleri azaltmak, düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır. AS tedavisinin temel prensipleri ASAS/EULAR önerilerinde mevcuttur (50). Standart tedaviyi, hasta eğitimi, fizik tedavi, egzersiz ve NSAİİ oluşturur. NSAİİ, AS'de düzenli olarak ve antiinflamatuar dozlarda kullanılmalıdır. En sık indometazin grubu ilaçlar tercih edilir. Bu ilaçlarla ağrıda ve tutuklukta azalma görülür. Hastalardaki semptomatik iyileşmeye rağmen oluşan yapısal hasar devam eder. Bu ilaçların sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği netlik kazanmamıştır. Aynı zamanda bu ilaçların başlıca gastrointestinal sistemde görülen yan etkileri de kullanımlarını sınırlayabilmektedir (51). Entezis, sinovit ve bursit ataklarında lokal steroid enjeksiyonları denenebilir. Periferik eklem tutulumunda tedaviye sülfosalazin eklenebilir (51).

Son yıllarda gündeme gelen biyolojik ajanlar olarak da adlandırılan anti tümör nekrozis faktör alfanın (anti-TNF) AS'de kullanımı, bu hastalığın tedavisinde kesin bir avantaj olarak kabul edilebilir. Günümüzde bu tedavinin hastalık aktivitesini azalttığı kesin

olarak bilinmekle beraber, deformitelerin gelişimini durdurup durdurmayacağı kesin olarak bilinmemektedir (52).

## **2. DİFFÜZ İDİYOPATİK İSKELETSEL HİPEROSTOZİS (DİSH)**

DİSH (ankilozan hiperostozis, Forestier Hastalığı, spondylitis ossificans ligamentosa), entezal bölge ve ligamanlarda ektopik, yeni kemik oluşumlarına sebep olan dejeneratif, sistemik, noninflamatuvar bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır (9). Etyolojisi tam olarak bilinmeyen hastalığın karakteristik bulgusu, ‘akan kemikleşme’ olarak tanımlanan ardışık vertebraların antero-lateral ligamanları boyunca ilerleyen hiperostozistir.

### **2.1. DİSH’in Epidemiyolojisi**

Bu hastalık erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (Erkek/kadın oranı 2/1). DİSH’in görülme sıklığı yaş ve kilo arttıkça artar ve 45 yaş altında nadirdir. DİSH’in prevalansı 50 yaş üzerindeki erişkin erkeklerde % 25, kadınlar da ise % 15; 65 yaş üzerinde erkeklerde %10, kadınlarda ise %8’dir. Obezite, gut ve diabetes mellitus (DM) hastalarında insidansı artar (53, 54). Beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Prevalansı Kore’de %2,9 ve Finlandiya’da ise %10 olarak bildirilmiştir (55, 56, 57, 58). DİSH’li hastaların %17-60’ında DM saptanırken, DM’li hastalardaki DİSH prevalansı %13-50 bulunmuştur (59). Bir çalışmada 40 yaşın üzerinde 500 diyabetik hastanın 118’inde (%26) hiperostozis saptanırken yaş eşleştirilmiş kontrol grubunda oran yalnızca %3,1 olarak bulunmuştur (60). Ülkemizde genel popülasyona ait DİSH prevalansına ilişkin bir çalışmaya rastlamadık. Ülkemizde DM’li hastalarda yapılan iki çalışmada kontrol grubu ile DM grubu arasında DİSH sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( 61,62).

### **2.2. DİSH’in Etyopatogenezi**

Ligament, tendon ve fasiyalarda ossifikasyon ve kalsifikasyon ile karakterize bir hastalık olan DİSH’in etyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Obezite, stres, akromegali, hipoparatiroidizm, yüksek somatostatin seviyesi, hiperürisemi, hiperkolesterolemi ve DM gibi metabolik ve endokrin patolojiler, AS, genetik (HLA-B27, HLA-B5 ve HLA-A11) ve çevresel faktörler, enfeksiyon hastalıkları ve hipervitaminoz A etyolojide en çok öne çıkan nedenlerdir. Bunun dışında bazı hastaların serumlarında A vitamini düzeyi artmıştır. İlginç olarak yüksek dozda sentetik A vitamini deriveleri ve retinoidler kullanan hastalarda DİSH’e benzer bir ossifikasyon bozukluğu saptanmıştır (63,

64, 65). DİSH için karakteristik olan yeni kemik oluşumuna metabolik bir faktörün neden olduğu kabul edilmektedir. Buna kanıt olarak da hastalığın insülinle olan ilişkisi gösterilmektedir. Hiperinsülinemi, DİSH'te sık görülen üst vücut şişmanlığı, vasküler hastalık, hipertansiyon ve lipid anormallikleri gibi bozukluklarla da ilişkili olabilir (66).

DİSH'te en sık tutulum omurgada olmaktadır. Bunun dışında pelvis, patella, kalkaneus ve olekranon diğer tutulum gösteren yerlerdir (67). Omurgada,; %97 torakal, %90 lomber, %78 servikal vertebralarda, %70 oranında ise her üç segmentte birden tutulum olmaktadır. Torakal ve servikal bölgenin daha çok orta ve alt segmentlerinde tutulum görülmektedir (67). Hastalığın tipik özelliği ardışık vertebralarda yeni kemik oluşumu ile köprü oluşması ve beraberinde disk dejenerasyonunun olmamasıdır (68). Hastalığın önemli özelliklerinden bir diğeri SİE'de tutulum olmamasıdır (68). Ayrıca apofizyal eklemler normal veya hafif sklerotiktir (67). DİSH'te yeni kemik oluşumu genellikle anterior longitudinal ligamentte izlenir. Torakal vertebralalar immobil olduklarından yeni kemik oluşumu bir vertebradan diğerine kesintiye uğramadan akar tarzda devam eder. Torakal bölgede özellikle sağ tarafta yeni kemik oluşumu daha sık görülmektedir, solda az görülmesinin nedeni belki de aortanın basınç etkisine bağlı yeni kemik oluşumunun engellenmiş olmasıdır. Mobil olan servikal ve lomber bölgede torakal bölgeye göre daha fazla horizontale uzanım gösteren kemik köprüler görülmektedir (68 ).

Radyolojik bulguların yaygın oluşu, bu hastalığın sadece omurgaya lokalize bir hastalık olmayıp bir tür kemikleşme diyatezi olarak ele alınmasına neden olmaktadır. Bazı hastalarda DİSH ile AS birlikte bulunabilmektedir. (66).

### **2.3. DİSH'in Kliniği**

Hastalık genellikle asemptomatik seyreder. Anatomik anormalliklerin fazlalığına rağmen ağrı sıklıkla minimaldir. En sık görülen semptomlar sırt ve bel bölgesinde tutukluk ve ağrıdır (69). Entezopati bölgelerinde de hafif şiddette ağrı görülebilir.

DİSH' in klinik bulguları 4 grupta sınıflanabilir (70).

- 1- Çeşitli derecelerde spinal rijidite. Bu bulgu hastanın dikkatini çekmeyebilir.
- 2- Yıllar içinde hiperostozis oluştuğunda ankiloze vertebralara komşu etkilenmemiş mobil segmentler bulunur. Mobil segmentlerde aşırı yüklenmeye bağlı akut veya kronik lomber servikal veya dorsal ağrı ve bazen kök basıları olabilir.
- 3- Hiperostotik formasyonların protrüzyonu ve yer kaplaması ile oluşan sendromlar. Medulla spinalis, özafagus, trakea ve larinks basıları olabilir. Posterior longitudinal ligament ossifikasyonuna bağlı medüller kompresyon spondilozisten sonra servikal

miyelopatinin ikinci sıklıktaki sebebidir. Dorsal ve lomber bölgede olabilir. Disfaji özafagusa bası nedeniyle gelişebilir.

4- Periferel eklemlerde hiperostozis. Kalça, ayaklar ve omuzlarda olabilir. Kalça ağrısı, kalkaneal epine bağı topuk ağrısı, rotator manşon lezyonları gibi problemlere neden olabilir.

#### **2.4. DİSH İçin Tanı Kriterleri**

- 1- Başta torakolomber vertebra olmak üzere, en az 4 ardışık vertebra cisminde anterolateral yön boyunca uzanan, bütünlük gösteren kemikleşme (akan kemikleşme) olması,
- 2- Tutulan segmentte intervertebral disk aralığının korunmuş olması,
- 3- Kemik eklem ankilozu ve sakroiliak eklem erozyonunun bulunmaması,
- 4- Ardışık 2 vertebrada akan kemikleşme ile birlikte simetrik periferel entezopati (topuk arkası, patella veya olekranon üstünde kortikal sınırı iyi seçilen entezal yeni kemik oluşumu) varlığı.

1+2+3 kesin tanı koydururken 2+3+4 ile muhtemel DİSH düşünülür ( 71).

#### **2.5. DİSH'in Radyolojisi**

DİSH'te görülen en karakteristik radyolojik anormallik omurganın anterior longitudinal ligamentinde oluşan kalsifikasyondur. Bu bulgu en sık orta torasik omurgada saptanmakla beraber servikal ve lomber seviyelerde de görülebilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde omurganın anterolateral kısmı boyunca dalgalı radyodens bantlar oluşmakta ve vertebranın anteriorundan ince radyolüsen çizgi ile ayrılmaktadır. Hastalık ilerleyince bu radyolüsen çizgi kaybolmaktadır. Bu değişiklikler en sık torasik vertebranın lateralinde görülmekte ve AS'teki 'bambu kamışı' görüntüsüne benzemektedir. Fakat AS ile DİSH'in ayırımında bazı önemli özellikler bulunmaktadır. Sindesmofitler vertebra gövdesinin anterosuperior ve anteroinferior köşelerinden kaynaklanırken, DİSH'te oluşan ossifikasyonlar vertebra gövdesine bu köşelerin birkaç milimetre ötesinde yapılmaktadır. Ek olarak sindesmofitler en iyi frontal radyografilerde saptanırken DİSH'te görülen değişiklikler ise en iyi lateral radyografik görüntülerde saptanmaktadır. Sakroiliak eklem erozyonları, sakroiliak ve apofizyal eklemdaki aşırı kemik AS görülmekte ve bu bulgular diğer önemli farklı noktaları oluşturmaktadır (9).

DİSH'te oluşan ekstrapinal bulgular en sık pelviste görülmektedir. Ligaman ve tendonların yapışma yerlerinde oluşan ossifikasyon (entezitis) seronegatif SpA'lerde görülen ince spiküllü sınırları belirsiz kemik proliferasyonlarının aksine düzgün sınırlı,



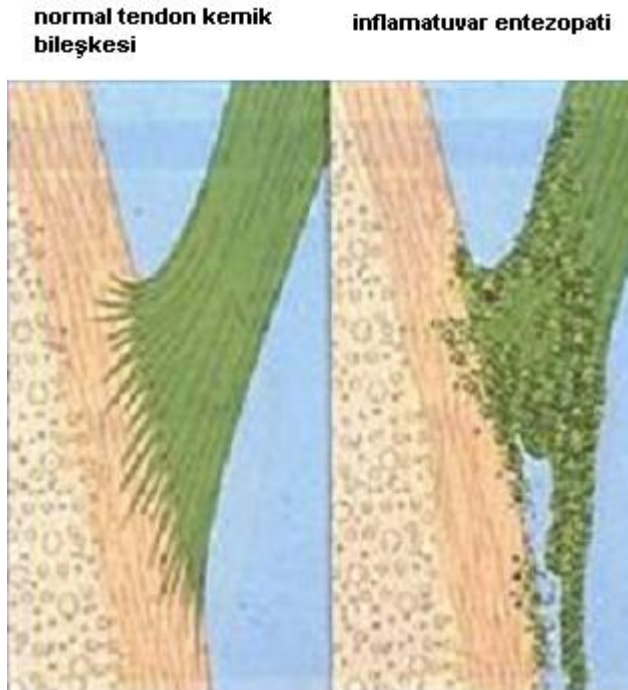
kaba kemik yığına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak özellikle iliolumbar ve sakrotuberöz ligament kalsifikasyonları da görülmektedir. Eklem çevresi osteofitler en sık kalça ve SİE'in inferior yüzü boyunca saptanmaktadır (9).

## 2.6. DİSH'in Tedavisi

Hastalığın doğal seyrini etkileyen bir tedavi yoktur, yalnızca semptomatik tedavi yapılır. Hipertansiyon, lipid düzeyleri ve kan şekeri kontrol altında tutulmalıdır. Uygun bir egzersiz programı ile kilo vermenin ve hiperinsülinemin kaynaklanan kardiyovasküler hastalık riskinden kaçınmanın faydası olabilir. Fizyoterapide ağrı ve tutukluğu giderici fizik tedavi modaliteleri ve egzersizler uygulanır. NSAİİ ve analjezik ilaçlar yararlı olabilir. Eklem sertliği ve ağrının tedavisinde periferik eklemlere lokal kortikosteroid enjeksiyonları yapılabilir. Ossifikasyondan kaynaklanan disfaji ve miyelopati gibi bazı komplikasyonları veya fraktür durumlarında cerrahi tedavi gerekebilir (66, 71, 72).

## 3. ENTEZİT

Tendonların, ligamanların ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu entezit olarak adlandırılır.



Şekil 1: Entezopati

Klinik olarak entezis bölgelerinde ağrı ve hassasiyet görülür. Özellikle aksiyel iskelet ve alt ekstremitedeki entezisler daha çok semptom verir. Entezit değerlendirilirken artrit gibi diğer ağrı yapıcı nedenler ayırt edilmelidir (7).

Entezit yapan nedenler; inflamatuvar, dejeneratif, endokrin nedenler olmak üzere 3 gruba ayrılır.

1- İnflamatuvar nedenler: Romatoid Artrit (RA), AS, Reiter Sendromu, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, Lyme hastalığı, geç başlangıçlı oligoartritler, juvenil kronik artrit, lepra

2- Dejeneratif nedenler: Travma, osteoartrit

3- Endokrin nedenler: DİSH, akromegali, retinoid tedavisi, hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, POEMS sendromu (polinöropati, arganomegali, monoklonal protein, deri hastalığı), X'e bağlı hipofosfatemi (73).

SpA'da hedef doku olduğu düşünülen önemli bir yapı entezistir (74). Yerleşim ve yapısına göre fibröz ve fibrokartilajinöz olmak üzere iki tip entezis olduğu bilinmektedir. Fibröz entezisler daha çok uzun kemiklerin metafiz ve diafizinde yer alırken, fibrokartilajinöz yapıdakiler epifizde yerleşme eğilimindedir. Fibrokartilajinöz yapı yoğun fibröz konnektif doku, nonkalsifiye- kalsifiye fibrokartilaj ve kemik olarak dört katmandan oluşur. Fibrokartilaj yapı, entezislerin gerilme ve mekanik zorlamaya karşı koymasını sağlayacak şekilde özelleşmiştir ve özellikle fibrokartilajinöz yapıdaki entezisin klinik bulgularda önemli olduğu bilinmektedir (75). Bu tür entezisler içinde de aşıl tendonu ve plantar ligamanın kalkaneusa yapışma noktaları önemli bir yer oluşturmaktadır.

Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları, entezitin sanıldığı gibi aksine fokal bir patoloji olmaktan çok yaygın bir inflamasyonun parçası olduğunu desteklemektedir. Komşu yumuşak dokudaki ödem, kalsifikasyon, subentezeal osteopeni gibi değişiklikler inflamasyonun çevre dokulara yayıldığını göstermektedir. "Entezis organ" konsepti McGonagle ve ark (76) tarafından bu görüşten yola çıkarak öne sürülmüştür (77). Aşıl tendonu bu hipotez için prototip olarak alınabilir. Aşıl tendonunun hem ön cidarını oluşturan hem de kalkaneusu saran fibrokartilajinöz yapı, retrokalkaneal bursa ve retromalleolar mesafedeki yağ dokuyu saran sinovyal dokunun da içinde yer aldığı anatomik yapı; "sinovyo-entezeal kompleks" olarak tanımlanmıştır. Bu yapıların fonksiyonel olarak aynı süreçte tutuldukları öne sürülmüştür (76). Entezis ve sinovyum arasındaki ilişkinin gösterilebildiği tek bölge aşıl tendonu değildir. Kemiğe yapışan birçok ligaman yapısının komşuluğunda sinovyal doku yer almaktadır. Bu hipotez, entezitle giden bir hastalıktaki sinovit varlığına ışık tutabilir.

Son yıllarda entezite yol açan patogenetik mekanizmalar araştırılmaktadır. Benjamin ve ark (78)'nin yaptığı kadavra çalışmalarında entezis bölgelerinde mikrohasar ve yeni kemik oluşumları saptanmış, yumuşak doku ile birlikte kemiğin trabeküler yapısının da fissürler ve vasküler yapıda değişiklikler ile sürece katıldığı gösterilmiştir. Canlılarda entezel doku temininin zorluğu, bu alandaki histolojik verinin zayıf kalmasına yol açmaktadır.

Tüm bu bulguların ışığında entezitin SpA patogenezindeki rolü ile ilgili öne sürülen mekanizma, entezise etki eden mekanik veya diğer travmaların inflamatuvar mediatörlerin, sinovyal makrofajları aktive ederek, komşu sinovyumdaki inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarttığı şeklindedir.

AS'li hastalarda hastalık aktivitesinin başlıca alanını entezis bölgeleri belirler (4). Entezis; omurga boyunca, diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemler yanı sıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezis sorumludur ve bu durum SİE'lerin füzyonuyla sonuçlanabilir (5). Entezis aynı zamanda birçok omurga dışı bölgeleri de etkiler. En çok etkilenen bölgeler; kalkaneusta plantar fasya ve aşıl tendonudur. Topuk ağrısı ve mobilitede azalma bulgusu verir. Plantar fasiite bağlı kalkaneal spurlar genellikle birkaç ay içerisinde radyografik olarak gözle görülebilir duruma gelir. Diğer omurga dışı yerleşim yerleri ise; tibial tüberküller, iskiyal tuberositalar, pelvik addüktör kasların femura yapışma yerleri ve kostokondral bağlantı yerleridir (6).

Daha önceden de vurgulandığı gibi Mander ve ark (4), AS'de hastalık aktivitesinin ölçümünde kullanılmak üzere, çeşitli entezis alanlarında duyarlılığın değerlendirilmesi sistemine dayanan Mander entezis indeksi (MEI)'ni geliştirmişlerdir. AS'de tutulması muhtemel ya da tutulduğu bilinen 66 noktaya yapılan güçlü bir palpasyonla, verilen cevap 0, 1, 2, 3 şeklinde skorlanmıştır (4, 7). MEI'nin, hastalık aktivitesini belirlemede antropometrik ölçümlere göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. MEI'nin, NSAİİ tedavisine bağlı klinik değişikliklere karşı da duyarlı olduğu bildirilmiştir (4). L Heuft-Dorenbosch ve ark (7), 2003 yılında MEI 'deki entezis sayısını azaltarak 13 noktadan oluşan kısaltılmış entezis indeksi MASES'i geliştirmişlerdir. Bu indekste entezis şiddetini derecelendirme sistemini (0, 1, 2, 3) çıkararak, var, yok(0,1) şeklinde skorlamışlardır (7).

DİSH spinal ve periferik entesopati ile karakterizedir (8). DİSH'te oluşan ekstraspinal bulgular en sık pelviste görülmektedir. Ligaman ve tendonların yapışma yerlerinde oluşan ossifikasyon (entezitis), seronegatif SpA'lerde görülen ince spiküllü sınırları belirsiz kemik proliferasyonlarının aksine düzgün sınırlı, kaba kemik yığımına

neden olmaktadır. Bunlara ek olarak özellikle iliolumbar ve sakrotuberöz ligament kalsifikasyonları da görülmektedir. Eklem çevresi osteofitler en sık kalça ve sakroiliak eklem inferior yüzü boyunca saptanmaktadır. Omurga dışında görülen diğer kemik proliferasyonları patellar köşeler, kalkaneus ve ulnanın olekranonunda ortaya çıkmaktadır (9). DİSH'te AS'nin aksine entezopatik tutulumun değerlendiren özel ölçütler bulunmamaktadır.

### **3.1. Entezitte Radyolojik Görüntüleme**

Entezis lezyonlarını tanımlamada radyografik özellikler önemli bir yer tutar. Bunlar entezal kemik insersiyonunda osteopeni, kemik korteksinde düzensizlik, erozyon, entezal yumuşak doku kalsifikasyonu, saçaklanma ve yeni kemik formasyonudur (2). Tendon, ligamanlar ve eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerinin inflamasyonu olan entezitin SpA'da asıl patoloji; sinovit ve osteit ise buna ikincil gelişen değişiklikler olarak düşünülmektedir (38). Aşil tendonunda olduğu gibi büyük tendonların enteziti çoğunlukla klinik olarak tanınabilir. Oysa küçük eklemlere ya da fizik muayene ile değerlendirilmesi kolay olmayan derin yerleşimli büyük sinovyal eklemlere komşu ve spinal kanal etrafındaki entezitler ancak görüntüleme yöntemleri ile tanınabilir. Tarihsel olarak "altın standart" kabul edilen konvansiyonel radiografiler erken dönem değişiklikleri saptamada başarısızdır ve sakroiliitin de dahil olduğu radyolojik değişikliklerin yavaş gelişiyor olması alternatif, duyarlılığı daha fazla olan görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

USG; periferik eklem tutulumları ve entezitlerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. İnsersiyon tendon kalınlaşması, infratendinöz kalsiyum depozitleri ve periostal değişiklikleri gösterebilir. USG, SpA patogenezinde tanımlanmış birçok patolojiyi (sinovyal efüzyon ve/veya proliferasyon, entezal kalınlaşma-hipoekojenisite-kalsifikasyon, entezofit, bursal genişleme ve tenosinovitler) hassas ve güvenilir olarak saptayabilmektedir.

MRG entezis şişliğini, peritendinöz yumuşak doku şişliğini, sıvı kolleksiyonu yoluyla yakın bursa distansiyonunu ve insersiyon yakınındaki kemik ödemi gösterebilir (47).

Sintigrafi; seçilmiş olgularda kemikte ve entezis bölgelerinde farklı zamanlarda inflamasyonun taranması için yararlıdır (11). Sintigrafiyle artmış kemik uptake'i gösterilmiştir (79).

### **3.2. Entezitte Tedavi**

Lokal entezit tedavisi için fiziksel tedavi yöntemlerinden ultrason gibi derin ısıtıcılar kullanılabilir (80). Lokal steroid enjeksiyonu etkili olabilir (81, 82). İnatçı entezit tedavisinde düşük doz radyoterapiyi öneren yazarlar da vardır (82). AntiTNF- $\alpha$  tedavisinin entezit tedavisinde etkinliği saptanmıştır (7, 83, 84, 85). Soğuk paketler, etil klorid ve florometan spreyleri ile yapılan kriyoterapi, buz masajı entezitlerde faydalı sonuçlar vermiştir (86).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Bu çalışmaya 2010-2011 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran; Modifiye New York kriterlerine göre (Tablo 2 ) AS tanılı 30, Utsinger ve Resnick radyolojik tanı kriterlerini karşılayan DİSH tanısı almış, 18 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi.

AS ve DİSH dışında başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı ve genel durumu bozan ciddi sistemik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastaların demografik, klinik, fonksiyonel ve laboratuvar verileri kesitsel olarak bir kez değerlendirildi.

#### **Demografik ve Klinik Değerlendirme:**

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinden yaş, cinsiyet, sigara kullanımı (paket yıl olarak), boy (cm) ve ağırlık (kg) ölçümlerine göre vücut kitle indeksleri (VKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ), aile öyküsü (var/yok), ilk tanıdan itibaren hastalık yaşı, eşlik eden sistemik hastalıklar (Hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalıklar, vb: var/yok), kullandıkları ilaçlar (yok, NSAİİ, temel tedavi) sorgulandı.

Hastaların ağrı düzeyleri istirahat ve aktivite ağrısı olmak üzere, vizüel analog skala (VAS: 0-10 cm) üzerinde derecelendirildi.

Hastaların polikliniğe başvurusunda rutin olarak bakılan laboratuvar tetkiklerden hemogram (lökosit, hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve trombosit sayısı), sedimantasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP), DİSH hastalarının açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol ve trigliserit değerleri kaydedildi. Laboratuvarımızın referans değerleri ESH: 0-15 mm/saat, CRP: 0-5 mg/L, AKŞ: 65-110 mg/dL, trigliserit: 50-200 mg/dL, total kolesterol: 50-200 mg/dL idi.

#### **Fizik Muayene:**

Fizik muayene değerlendirmesinde çene sternum ve duvar oksiput mesafeleri, torakal Schober, göğüs ekspansiyonu, el yer mesafesi, lomber Schober mezür kullanılarak ölçüldü.

Lomber fleksiyonu değerlendirmede modifiye Schober testi kullanıldı. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber vertebra spinöz proçesinin (Venüs noktaları) 10 cm üzeri ve 5 cm

altı işaretlendi. Hastadan dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapması istendi ve minimum 5 cm'lik bir artış beklendi.

Parmak ucu yer mesafesi de ölçülerek el-yer mesafesi hesaplandı. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçüldü ve başlangıç ve son nokta arasında fark belirlendi.

Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirmede kullanıldı. Test sırasında duvar kenarında duran hastanın oksiput-duvar arası mesafesi ölçüldü.

Göğüs ekspansiyonu; maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında erkekte 4. interkostal aralıktan, kadında göğüs altından ölçüldü. Normal değerler yaş ve cinse göre değişmekle birlikte, genç erişkinlerde 5 cm'nin altı patolojik olarak kabul edildi (87). Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenmektedir.

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler olan FABER, Mennel testi ve sakroiliak kompresyon testleri yapıldı. FABER testinde karşı SİE'de ağrı ortaya çıkaracak şekilde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirildi ve ekstansiyona zorlandı. Diz ile muayene masası arasındaki mesafe not edildi. Mennel testinde yan yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona getirildi. Aynı tarafta ağrı olup olmamasına bakıldı. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapıldı.

Periferik artrit varlığına da fizik bakıda ağrının varlığı değerlendirilerek bakıldı

Sadece AS hastaların metrolojik değerlendirilmesinde, fizik muayenenin devamı olarak Maksymowych ve arkadaşlarının geliştirdiği Edmonton Ankylosing Metrology Index (EDASMI) kullanıldı. Bu indeks hastaların tedaviye yanıtını takip etmekte kullanılan, spinal mobilitayı, göğüs ve kalça mobilitasını ölçen dört basit parametreden oluşur. Minimum puan 0, maksimum puan 16 olup yüksek puan daha ileri AS'yi düşündürür (31).

EDASMI parametreleri:

1- Servikal rotasyon: Karşıya bakan hastada suprasternal çentik ile sağ tragus arası mesafe ölçülür. Daha sonra hasta başını sağ omza doğru rotasyona getirir. Sağ taraf için bu iki ölçüm arası mesafe kaydedilir. Aynı ölçüm sol taraf için de tekrarlanır. Son değer sağ ve sol taraftan elde edilen ölçümlerin toplamına eşittir.

2- Göğüs ekspansiyonu: Ksifoid seviyesinde maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arası fark ölçülür.

3- Lateral lomber fleksiyon: Hasta kolları yanlarda olacak şekilde ayakta dik durur. Orta parmağın bulunduğu seviye sağ ve sol taraf için işaretlenir. Hasta sağa ve sola lateral fleksiyon yapar. İki tarafta ayrı ayrı ölçülür. Son değer olarak sağ ve sol tarafın ortalaması alınır.

4- Kalçanın internal rotasyonu: Hasta muayene masasının kenarına dizleri 90 derecede ve birbirine değecek şekilde oturur. Dizlerin arasına bir parça kağıt koyulur. Hastadan bu kağıdı düşürmeden ayaklarını olabildiğince birbirinden ayırması istenir. Her iki medial malleol arası mesafe ölçülür.

Sadece AS hastalarında yine klinik değerlendirme açısından Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) kullanıldı. BASMI'de servikal, torakal ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçüm yapıldı. Bu ölçümler tragus duvar mesafesi, modifiye Schober, servikal rotasyonlar, lomber lateral fleksiyon, intermalleoler mesafe ölçümlerini içeriyordu. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirildi. Lateral lomber fleksiyon ve servikal rotasyon sonuçlarının ortalaması alındı. Beş ölçümün puanları toplandı. Bulunan metroloji indeksinde toplam skor aralığı 0-10 arasında idi. Puanın yükselmesi AS şiddetinin arttığını gösterir.

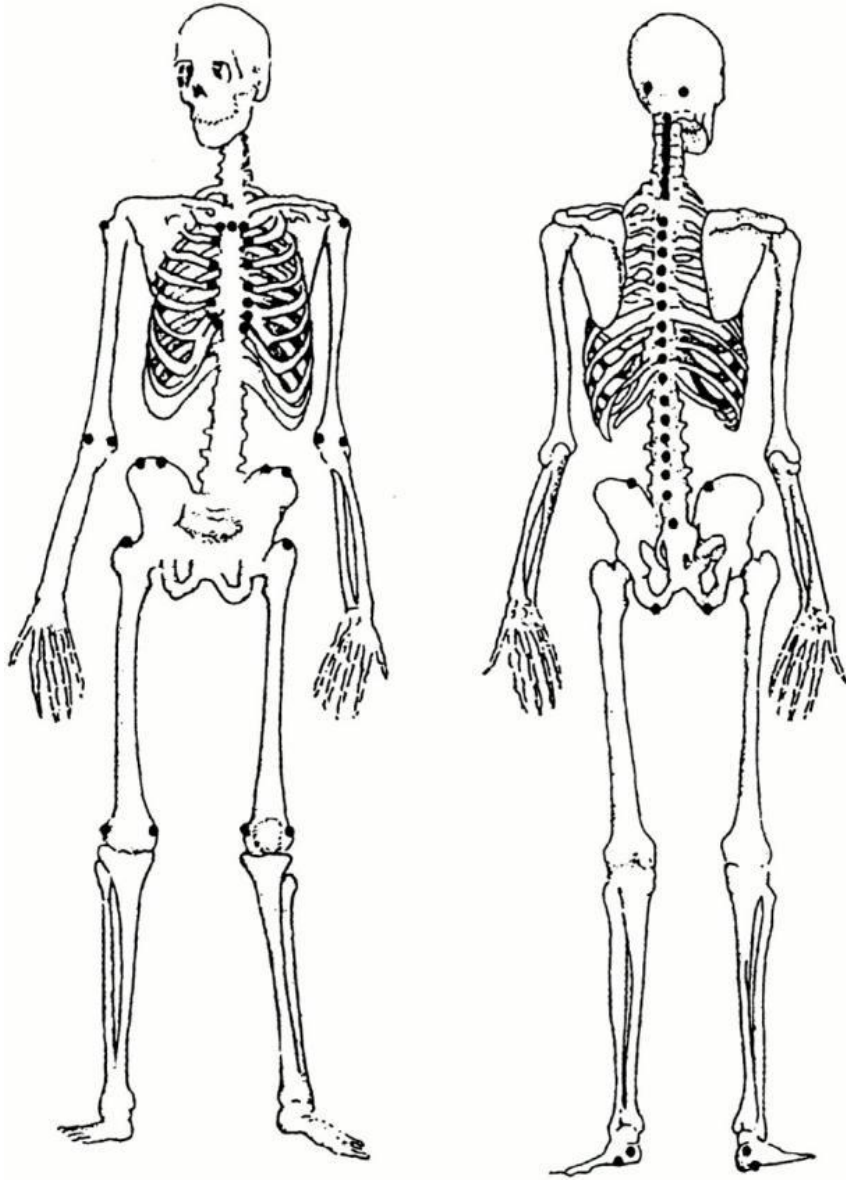
### **Entezit Değerlendirme:**

Bütün hastaların entezis değerlendirilmesi klinik muayene ile yapıldı. Entezis indeksi olarak da MASES ve MEI kullanıldı.

#### *Mander Entezis İndeksi (MEI):*

Mander ve ark (4) AS'de hastalık aktivitesinin ölçümünde kullanılmak üzere, çeşitli entezis alanlarında duyarlılığın değerlendirilmesi sistemine dayanan bir entezis indeksi geliştirmişlerdir. Bu indekste; oksipital tüberositler, manibriosternal eklem, kostokondral eklemler, humerusun büyük tüberositleri, medial ve lateral epikondiller, iliak krestler, anterior superior iliak spine, femur büyük trokanterleri, femur ve tibianın medial ve lateral kondilleri, plantar fasyanın kalkaneal insersiyonları, aşil tendonları, sakroiliak eklemler, servikal, torasik, lomber spinöz proçesler, iskiyal tüberositler değerlendirilmiştir (Şekil 1). AS'te tutulması muhtemel ya da tutulduğu bilinen 66 noktaya yapılan güçlü bir palpasyonla verilen cevap skorlanmıştır. Bu indekse göre 0: ağrı yok, 1: minimal ağrı, 2: orta derecede ağrı, 3: ağrı ve çekilme olarak değerlendirildi (4, 7). Toplam skor bu puanlama üzerinden hesaplandı. MEI'nin, hastalık aktivitesini belirlemede antropometrik ölçümlere göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (4).

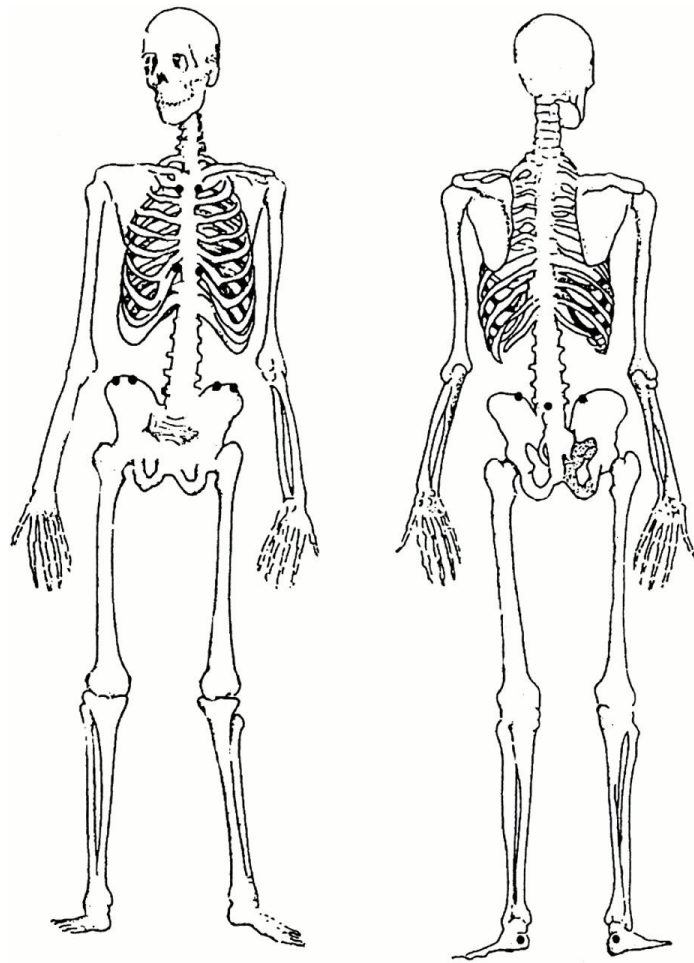




Şekil 2: MEI'de muayene edilen entezis bölgeleri

*Maastricht AS Entesit Skoru (MASES):*

L Heuft-Dorenbosch ve ark (7), 2003 yılında MEI 'deki entezis sayısını azaltarak 13 noktadan oluşan kısaltılmış entezis indeksi MASES'i geliştirmişlerdir (7). Bu indeks, sağ ve sol tarafta 1. kostokondral eklemler, 7. kostokondral eklemler, anterior süperior iliak spineler, anterior inferior iliak spineler, iliak krestler, aşil tendonlarının proksimal insersiyon ve 5. lomber vertebra spinöz proçesini içermektedir (şekil 2). MEI'deki entezis şiddetini derecelendirme sisteminin (0, 1, 2, 3) yerine, MASES'te hastalar ağrı hissedersen '1' puan, hissetmezlerse '0' puan verilerek, toplam skor hesaplanır.



Şekil 3: MASES'te muayene edilen entezis bölgeleri

### **Hastalık aktivite değerlendirmesi**

AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI kullanıldı. DİSH'li hastalarda bu ölçüt henüz geçerli olmadığından kullanılmadı. Bu ölçütte yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumuna bağlı ağrı, entezis bölgelerindeki lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun süre ve şiddetini değerlendiren toplam 6 soru vardır. Her bir soru VAS (0-10 cm) üzerinden skorlanmaktadır. İlk 4 soruya, 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir (1, 11) (Ek 1).

### **Fonksiyonel değerlendirme:**

AS'de fonksiyonel yetersizliği değerlendirmek için "Bath AS Functional Index" (BASFI) kullanıldı. DİSH'li olgularda bu ölçüt geçerli olmadığından kullanılmadı. Bu ölçütte hastanın günlük yaşantısı ile ilgili 10 aktivite ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Hastanın her bir aktiviteyi, VAS ile zorluk derecesine göre 0 ile 10 arasında puanlaması istenmektedir. Toplam maksimum skor 10 olmaktadır. Yüksek puan hastanın fonksiyonel becerilerde olan kaybını göstermektedir (88) (Ek 2).

### **Yaşam kalitesi değerlendirmesi:**

AS'de yaşam kalitesini değerlendirmek için toplam 18 sorudan oluşan ve "evet" veya "hayır" şeklinde cevaplanan (Evet=1 Hayır= 0) Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu (ASQoL) kullanıldı. Toplam skor 0-18 arasında değişmekte olup, yüksek puan kötü yaşam kalitesini göstermektedir. Bu ölçüt DİSH'li olgularda uygulanmadı (34, 35, 36) (Ek 3).

Hem AS hem DİSH hastalarına Kısa Form 36 (SF-36) anketi dolduruldu. SF-36 anketi 36 maddeyi içeren, sekiz boyutun ölçümünü sağlayan alt ölçeklerden oluşmaktadır. Bu alt ölçekler fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, enerji, ağrı ve sağlığın genel algılanmasından oluşur. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında değerlendirir ve 0 kötü sağlık durumunu gösterir (89) (Ek 4).

### **İstatiksel analiz**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 Windows paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için istatistiksel testlerden uygun olan non parametrik testler yapıldı. AS'li hastalarla DİSH'li hastaların karşılaştırılmasında ve ikili grup kıyaslamalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testler için  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Bu çalışmaya AS tanılı 30 ve DİSH tanılı 18, toplam 48 olgu alındı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4’de izleniyor. Olguların cinsiyet bakımından dağılımında AS’de erkekler (%86,7), DİSH’te kadınlar (%88,9) çoğunlukta idi. AS’li hastaların yaş ortalaması DİSH’ten daha gençti (38,2/ 65,3). Olguların VKİ DİSH’li hastalarda daha yüksek saptandı (26,1/ 32,8). AS’li hastalar yaklaşık 10 paket-yıl sigara kullanırken, DİSH’te sigara kullanan hasta yoktu. Ortalama hastalık süreleri AS’de yaklaşık 10 yıl, DİSH’te ise 2 yıldır. Periferik artrit varlığı bakımından AS’li olgulardan sadece 2’sinde ellerde tutulum saptandı. DİSH’te periferik eklem tutulumu saptanmadı. DİSH’li hastaların 1’i hariç tümünde DİSH için risk oluşturabilecek ek hastalık vardı. AS’li hastaların %90’ı temel tedavi veya antienflamatuvar tedavi almaktaydı. Buna karşın DİSH’li olgularda kas-iskelet yakınmasına yönelik ilaç kullanımı yoktu. AS’li 7 hastada pozitif aile hikayesi mevcuttu. DİSH’li olgularda aile öyküsü veren olgu yoktu.

Demografik özellikler bakımından iki hastalık arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 5’te izlenmektedir. Gruplar arasında akut faz reaktanları (ESH, CRP) bakımından fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Olguların rutin hemogram tetkiki sonuçları normal sınırlarda saptandı.

**Tablo 4:** AS ve DİSH hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

	<b>AS</b> n=30	<b>DİSH</b> n=18	<b>P</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kadın</b>	4 (%13,3)	16 (%88,9)	<b>0,000</b>
	<b>Erkek</b>	26 (%86,7)	2 (%11,1)	<b>0,000</b>
<b>Yaş (yıl) (ortalama ± SS)</b> (min-maks)	38,20 ± 7,35 (30,8-45,5)	65,38±7,49 (72,8-58,3)	<b>0,000</b>	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>) (ortalama ± SS)</b>	26,12±4,91	32,87±4,00	<b>0,000</b>	
<b>Sigara paket/yıl (ortalama ± SS)</b>	9,98±12,10	0,00	-	
<b>Hastalık süresi (yıl) (ortalama ± SS)</b>	10,47± 7,48	2,61± 2,09	<b>0,000</b>	
<b>Periferik eklem tutulumu yok</b>		28 (93,3)	18 (%100)	-
	<b>Var</b>	2 (6,7)	0	-
<b>Ek hastalık varlığı yokluğu</b>	<b>DİSH ilişkili hastalık</b>	22 (%73,3)	1 (%5,6)	-
	<b>diğer</b>	0	17 (%94,4)	-
		8 (%26,7)	0	-
<b>Kullanılan ilaç</b>	<b>yok</b>	3 (%10)	1 (%5,6)	-
	<b>Antienflamatuvar</b>	16 (%53,3)	0	-
	<b>Temel tedavi</b>	11 (%36,7)	-	-
<b>SpA aile öyküsü</b>	<b>yok</b>	23 (%76,7)	-	-
	<b>var</b>	7 (%23,3)	-	-

**Tablo 5:** AS ve DİSH hastalarının laboratuvar değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler

	<b>AS</b> n=30	<b>DISH</b> N=18	<b>P</b>
<b>AKŞ (mg/dL) (ortalama ± SS)</b>	-	123,11±36,87	-
<b>Toplam kolestrol (mg/dL) (ortalama ± SS)</b>	-	210,83±44,64	-
<b>Trigliserid (mg/dL) (ortalama ± SS)</b>	-	162,17±77,38	-
<b>ESH (mm/sa) (ortalama ± SS)</b>	38,83±24,96	35,38±14,01	0,966
<b>CRP (mg/L) (ortalama ± SS)</b>	7,21±4,33	6,96±4,38	0,757

SS: standart sapma

Her iki grupta da MASES'te en çok etkilenen entezit bölgesi lomber 5. vertebra spinöz çıkıntısı olarak saptandı (%56 - %55). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AS'de ve DİSH'te en az göğüs duvarıyla ilgili kostokondral eklem bölgelerinde hassasiyet saptandı (%6,7 - %16,7). AS ve DİSH'li hastaların MASES'e göre entezit bölgeleri muayene bulguları Tablo 6'te izlenmektedir.

**Tablo 6:** AS ve DİSH'li hastaların MASES'e göre entezit bölgeleri muayene bulguları

	<b>AS</b> N=30	<b>DISH</b> n=18
<b>Sağ 1. Kostokondral eklem</b>	5 (16,7)	4 (%22,8)
<b>Sol 1. Kostokondral eklem</b>	4 (%13,3)	3 (%16,7)
<b>Sağ 7. Kostokondral eklem</b>	2 (%6,7)	3 (%16,7)
<b>Sol 7. Kostokondral eklem</b>	4 (%13,3)	3 (%16,7)
<b>Sağ *SİAS</b>	10 (%33,3)	7 (%38,9)
<b>Sol *SİAS</b>	5 (16,7)	5 (27,8)
<b>Sağ *SİAİ</b>	4 (%13,3)	5 (27,8)
<b>Sol *SİAİ</b>	4 (%13,3)	4 (%22,8)
<b>Sağ krista iliaka</b>	10 (%33,3)	7 (%38,9)
<b>Sol krista iliaka</b>	9 (%30)	6 (%33,3)
<b>Sağ aşil tendonu</b>	7 (%23,3)	5 (27,8)
<b>Sol aşil tendonu</b>	7 (%23,3)	5 (27,8)
<b>5. lomber vertebra spinöz çıkıntısı</b>	17 (%56,7)	10 (%55,6)

\*SİAS: Spina iliaka anterior superior

\*SİAİ: Spina iliaka anterior inferior

Hastaların SİE muayenesine ait bulgular Tablo 7’te verilmiştir. Buna göre her iki hastalık grubunda da sol taraf FABER’de belirgin bozukluk saptandı.

**Tablo 7:** AS ve DİSH hastalarının SİK, FABER ve Mennel testi bulguları

	<b>AS</b> n=30	<b>DİSH</b> n=18
<b>Sağ *SİK testi pozitifliği</b>	19 (%63,3)	4 (%22,8)
<b>Sol *SİK testi pozitifliği</b>	17 (%56,7)	4 (%22,8)
<b>Sağ *FABER testi pozitifliği</b>	22 (%73,3)	9 (%50)
<b>Sol *FABER testi pozitifliği</b>	23 (%76,7)	10 (%55,6)
<b>Sağ Mennel testi pozitifliği</b>	15 (%50)	0
<b>Sol Mennel testi pozitifliği</b>	14 (%46,7)	0

\*SİK: Sakroiliak kompresyon

\*FABER: Fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyon

Hastaların fizik muayenede ölçümle saptanan muayene bulguları Tablo 8’de gösterilmektedir. Gruplar arasında AS’li olgularda istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). AS’li hastaların çene sternum, duvar oksiput ve el yer mesafeleri DİSH’li hastalardan yüksek saptanırken; torakal Schober, göğüs ekspansiyonu ve lomber Schober değerleri daha düşük olarak bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

**Tablo 8:** AS ve DİSH’li hastaların fizik muayene bulgularının kıyaslanması

	<b>AS</b> n=30	<b>DİSH</b> n=18	<b>P</b>
<b>Çene sternum mesafesi (cm) (ortalama ± SS)</b>	4,53±3,26	1,61±1,03	<b>0,000</b>
<b>Duvar oksiput mesafesi (cm) (ortalama ± SS)</b>	15,63±11,08	6,22±2,34	<b>0,000</b>
<b>Torakal Schober (cm) (ortalama ± SS)</b>	0,94±0,71	1,71±0,28	<b>0,000</b>
<b>Göğüs ekspansiyonu (cm) (ortalama ± SS)</b>	2,06±1,38	2,72±0,77	<b>0,016</b>
<b>El-yer mesafesi (cm) (ortalama ± SS)</b>	25,83±12,47	12,38±11,43	<b>0,001</b>
<b>Lomber Schober (cm) (ortalama ± SS)</b>	2,31±1,40	3,75±0,59	<b>0,000</b>

AS'li ve DİSH'li hastaların hepsine MASES, MEİ, istirahatdaki ve aktivitedeki ağrı (VAS), SF-36 ağrı ve SF-36 fiziksel fonksiyon değerlendirmeleri yapıldı. Her iki gruptaki minimum ve maksimum değerleriyle, ortalama değerler Tablo 9'de gösterilmiştir. Ağrı, fonksiyonel değerlendirme ve entezis tutulum değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. SF-36 ölçütünde ağrı alt grubu DİSH'li hastalarda, AS'li hastalardan istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı (p:0,04).

**Tablo 9:** AS'li ve DİSH'li hastaların MASES, MEI, VAS ve SF-36 değerleri

	<b>AS</b> (n= 30) (ortalama ± SS)	<b>DISH</b> (n=18) (ortalama ± SS)	<b>P</b>
<b>*MASES toplam</b> ( min-max)	2,93 ± 3,07 (0-11)	3,72 ± 4,65 (0-13)	0,991
<b>*MEI toplam</b> ( min-max)	17,16 ± 16,61 (0-57)	18,50 ± 21,23 (0-65)	0,923
<b>VAS hasta istirahat ağrısı</b> ( min-max)	5,28 ± 2,24 (1-10)	3,95 ± 1,95 (1,3-7)	0,066
<b>VAS hasta aktivite ağrısı</b> ( min-max)	5,17 ± 2,20 (1-9,7)	4,38 ± 1,93 (1,5-7,5)	0,281
<b>SF-36 fiziksel fonksiyon</b> ( min-max)	40,00 ± 24,94 (0-95)	41,38 ± 20,27 (5-80)	0,873
<b>SF-36 ağrı</b> ( min-max)	44,16 ± 21,89 (0-80)	56,66 ± 15,71 (20-70)	<b>0,041</b>

\*MEI: Mander Entesis İndeksi

\*MASES: Maastricht AS Entesit Skoru



AS'li hastalarda entezopatiyi değerlendiren MASES ve MEI toplam değerleri, hastalık süresi ile istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki göstermekteydi (p:0.02). Yaşla MEI toplam skorlarında hafif derecede anlamlı artış saptandı (p:0.04). MASES ve MEI toplam değerleri ile ESH ve CRP titrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir

**Tablo 10:** AS'li hastalarda MASES ve MEI toplam skorların demografik veriler ve laboratuvar verileri ile ilişkisi

		<b>MASES Toplam Skoru</b>	<b>MEI Toplam Skoru</b>
<b>Hastanın yaşı (yıl)</b>	r	0,281	0,365*
	p	0,133	<b>0,048</b>
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	r	0,408*	0,413*
	p	<b>0,025</b>	<b>0,023</b>
<b>ESH (mm/sa)</b>	r	-0,076	0,015
	p	0,688	0,937
<b>CRP (mg/L)</b>	r	0,037	0,184
	p	0,845	0,330

\*p<0,05, r spearman korelasyon katsayısı

AS'li hastaların fizik muayene bulguları entezit değerlendiren MEI toplam skorlarıyla, MASES skorlarına kıyasla daha anlamlı ilişki gösterdi. Hastaların klinik değerlendirme skalalarından EDASMI toplam değerleri MASES ve MEI ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermezken, BASMI toplam değerleriyle her iki entezit skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. Bulgular Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Ankilozan spondilitli hastalarda MASES ve MEI'nin fizik muayene bulguları ile ilişkisi

		<b>MASES Toplam Skoru</b>	<b>MEI Toplam Skoru</b>
<b>Çene sternum mesafesi (cm)</b>	r	0,338	0,372*
	p	0,068	<b>0,043</b>
<b>Duvar oksiput mesafesi (cm)</b>	r	0,397*	0,438*
	p	<b>0,030</b>	<b>0,016</b>
<b>Torakal Schober (cm)</b>	r	-0,411*	-0,453*
	p	<b>0,024</b>	<b>0,012</b>
<b>Göğüs ekspansiyonu (cm)</b>	r	-0,448*	-0,524**
	p	<b>0,013</b>	<b>0,003</b>
<b>El yer mesafesi (cm)</b>	r	0,360	<b>0,395*</b>
	p	0,051	<b>0,031</b>
<b>Lomber Schober (cm)</b>	r	-0,453*	-0,535**
	p	<b>0,012</b>	<b>0,002</b>
<b>*EDASMI toplam</b>	r	0,293	0,361
	p	0,116	0,050
<b>*BASMI toplam</b>	r	0,438*	0,543**
	p	<b>0,016</b>	<b>0,002</b>

\*p<0,05 \*\*p<0,01

\*BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

\*EDASMI: Edmonton Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

AS'li hastaların hastalık aktivite değerlendirme skalaları (BASDAI ve BASDAI'nin entezisle ilgili sorusu), fonksiyonel değerlendirme skalaları (BASFI), yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri (ASQoL, SF 36) ile entezis toplam skorları arasında belirgin anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,01$ ). Ağrı değerlendirmesinde istirahat ağrısı, aktivite ağrısına kıyasla daha iyi korelasyon gösterdi (Tablo 12).

**Tablo 12:** AS'li hastalarda MASES ve MEI skorlarının VAS, BASDAI, BASFI, ASQoL ve SF-36 ile ilişkisi

		<b>MASES Toplam Skoru</b>	<b>MEI Toplam Skoru</b>
<b>VAS hasta istirahat ağrısı</b> (0-10 cm)	r	0,515**	0,539**
	p	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>
<b>VAS hasta aktivite ağrısı</b> (0-10 cm)	r	0,312	0,309
	p	0,094	0,097
<b>BASDAI toplam</b>	r	0,592**	0,676**
	p	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
<b>BASDAI entesit</b>	r	0,644**	0,678**
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>BASFI toplam</b>	r	0,577**	0,619**
	p	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
<b>ASQoL toplam</b>	r	0,578**	0,662**
	p	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
<b>SF 36 fiziksel fonksiyon</b>	r	-0,479**	-0,637**
	p	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>
<b>SF 36 ağrı</b>	r	-0,608**	-0,695**
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

DİSH'li hastaların entezit değerlendirme skorlarından, hastalık süresinin MASES ile, AKŞ değerinin hem MASES hem de MEI ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Akut faz reaktanlarından CRP düzeyleri, entezit skorlarıyla herhangi bir ilişki göstermedi. Bulgular Tablo 13'te izlenmektedir.

**Tablo 13:** DİSH'li hastalarda MASES ve MEI toplam skorların demografik veriler ve laboratuvar verileri ile ilişkisi

		<b>MASES Toplam Skoru</b>	<b>MEI Toplam Skoru</b>
<b>Hastanın yaşı (yıl)</b>	r	0,306	0,281
	p	0,217	0,258
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	r	0,529*	0,445
	p	<b>0,024</b>	0,064
<b>ESH (mm/saat)</b>	r	0,439	0,499*
	p	0,068	<b>0,035</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	r	0,155	0,202
	p	0,539	0,422
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	r	0,526*	0,598**
	p	<b>0,025</b>	<b>0,009</b>
<b>Total kolesterol (mg/Dl)</b>	r	-0,053	0,033
	p	0,836	0,897
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	r	0,063	0,117
	p	0,803	0,644

\*p<0,05, \*\*p<0,01; r spearman korelasyon katsayısı

DİSH'li hastaların fizik muayenede ölçüme dayalı fizik muayene bulguları ile entezit skorları arasında ilişki saptanmadı. Buna karşın ağrı ve fonksiyonel düzey, entezopatik tutulumla anlamlı ilişki gösterdi. Bulgular Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 14:** DİSH'li hastalarda MASES ve MEI'nin fizik muayene bulguları ile ilişkisi

		<b>MASES Skoru</b>	<b>MEI Skoru</b>
<b>Çene sternum mesafesi (cm)</b>	r	-0,027	0,049
	p	0,914	0,846
<b>Duvar oksiput mesafesi (cm)</b>	r	0,221	0,345
	p	0,378	0,161
<b>Torakal Schober (cm)</b>	r	-0,223	-0,294
	p	0,373	0,236
<b>Göğüs ekspansiyonu (cm)</b>	r	-0,227	-0,160
	p	0,364	0,525
<b>El yer mesafesi (cm)</b>	r	0,089	0,200
	p	0,725	0,426
<b>Lomber Schober (cm)</b>	r	-0,329	-0,233
	p	0,182	0,352

**Tablo 15:** DİSH'li hastalarda MASES ve MEI skorlarının VAS ve SF-36 ile ilişkisi

		<b>MASES Skoru</b>	<b>MEI Skoru</b>
<b>VAS hasta istirahat ağrısı</b> (0-10 cm)	r	0,589*	0,543*
	p	<b>0,010</b>	<b>0,020</b>
<b>VAS hasta aktivite ağrısı</b> (0-10 cm)	r	0,480*	0,484*
	p	<b>0,044</b>	<b>0,042</b>
<b>SF 36 fiziksel fonksiyon</b>	r	-0,514*	-0,528*
	p	<b>0,029</b>	<b>0,024</b>
<b>SF 36 ağrı</b>	r	-0,658**	-0,667**
	p	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>

## V. TARTIŞMA VE SONUÇ

AS ve DİSH aksiyel iskelet ve periferik entezit tutulumuyla karakterize hastalıklardır. Özellikle AS'li hastalarda hastalık aktivitesini entezis bölgelerinin tutulumu belirler. Bu hastalarda entezis bölgelerinin tutulumu yaşam kalitesini de doğrudan etkilemektedir.

AS'de enteziti araştıran pek çok çalışma ve değerlendirme ölçütü mevcuttur. Çünkü entezal tutulum AS patogenezinde kilit rol oynamaktadır. Entezitin AS'nin patogenezindeki rolü ile ilgili öne sürülen mekanizma, entezise etki eden mekanik veya diğer travmaların inflamatuvar mediatörleri ve sinovyal makrofajları aktive ederek, komşu sinovyumdaki inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarttığı şeklindedir.

DİSH'te entezislerin dejeneratif tutulumu bilinmekle beraber, fizik muayene de dahil objektif klinik ve radyolojik değerlendirme yöntemleri yeterince araştırılmamıştır. DİSH'te entezis tutulumu konusunda yapılmış detaylı çalışma bulunmamaktadır. Oysaki Utsinger tarafından geliştirilen muhtemel DİSH tanı kriterleri içinde periferik entezopatiler de vardır (71). Bunun da ötesinde literatür taramamızda DİSH ve AS'nin muayene, hastalık aktivite parametreleri, fonksiyonel aktiviteler, entezis tutulumu, yaşam aktivitelerini karşılaştıran kapsamlı bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda entezis değerlendirmesinde DİSH'li olgularda, AS'de kullanılan geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış entezis değerlendirme indeksleri kullanıldı.

Çalışmamızda AS ve DİSH'te entezis değerlendirme indeksleri (MEI, MASES), ağrı, SF 36 fiziksel fonksiyon bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece SF 36 ağrı değerlendirmesinde fark gruplar arası sınırdan anlamlıydı (p:0,04). AS'li olgularda ağrı daha fazlaydı. Bulgularımız şimdiye kadar vurgulanmasa da, DİSH olgularında entezopatik tutulumun ve ağrının AS kadar üzerinde durulması gereken bir tutulum olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde konumuzla ilgili olabilecek DİSH'li olgularda entezopatik tutulumu kıyaslayan bir çalışma vardır. Mata ve ark (90) 56 DİSH, 43 lomber spondiloz, 31 sağlıklı gönüllüyü çalışmalarına dahil etmişlerdir. DİSH hastalarında spondiloz hastalarına göre daha fazla üst ekstremite ağrı öyküsü, dirsekte medial epikondilit, patella veya topuk enteziti ve disfaji bulmuşlardır. DİSH hastalarında, sağlıklı kontrollere göre entezit sıklığını daha fazla saptamışlardır. DİSH hastalarında sağlıklı kontrollerden daha fazla üst ekstremite ağrısı, spinal tutukluluk ve ağrı bulmuşlardır. Ölçülen standardize indekslere göre DİSH ve spondiloz hastalarının genel spinal yetersizlik ve fiziksel yetersizlik

bulguları benzer bulunmuştur. Laboratuvar parametreleri açısından 3 grup arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Mata ve ark çalışmasında kıyaslanan olguların spondiloz ve DİSH, yani her ikisinin de dejeneratif hastalık olması nedeniyle, bulgularımızla yorumu belirsizlik ifade etmektedir. Çünkü biz araştırmamızda entozopatik tutulum yapan DİSH (dejeneratif) ve AS (inflamatuvar) iki farklı grup hastalığı kıyasladık. Bu nedenle sonuçlarımızın entozopatik tutulumu irdelemede daha anlamlı olduğu kanaatindeyiz

AS ve DİSH hastalarının yapılan fizik muayenelerinde, AS hastalarının belirgin olarak ölçüm değerlerinde kısıtlılık gösterdiğini bulduk. Bilindiği gibi AS, DİSH'e göre zamanla daha ciddi tutulum ve deformite yapan inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmaya dahil edilen AS hastalarının hastalık süreleri ortalama 10 yıldır. Bu da zamanla ortaya çıkan kısıtlılıkların belirginleşmesi için yeterli bir süredir (2). Yaş olarak DİSH'li olgular AS'den daha yaşlı (DİSH:65,3/AS:38,2) olmalarına rağmen, fizik muayenede kısıtlılıkların AS kadar olmaması, DİSH'in dejeneratif bir hastalık olması ve ileri deformite yapmaması ile açıklanabilir. Yukarıdaki bilgiler birlikte düşünüldüğünde DİSH, AS kadar deforman bir hastalık olmamakla birlikte bu hastalarda entezopatik tutulum ve ağrı (istirahat ve aktivite) göz ardı edilmemelidir.

Her iki grupta da MASES'te en çok etkilenen entezit bölgesi lomber 5. vertebra spinöz çıkıntısı olarak saptandı (%56 - %55). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AS'de ve DİSH'te en az göğüs duvarıyla ilgili kostokondral eklem bölgelerinde hassasiyet saptandı (Tablo 6). Sivas ve ark (91), AS hastalarında entezit endeksleri ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkisini inceledikleri bir çalışmada da AS'de en çok tutulan entezit bölgesi bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi lomber 5. vertebra spinöz çıkıntısı olarak saptamışlar. Literatürlerde bildirildiği gibi AS hastalarındaki entezitler en fazla spinöz çıkıntılarda, iliak krestlerde, büyük trokanterlerde, iskiyal tuberositlerde, tibial tüberküllerde, aşil tendonlarında görülmektedir (80, 10). DİSH'li olgularda AS gibi entezis tutulumunu indekslerle inceleyen çalışma mevcut değildir. Bir literatürde de DİSH'te en sık tutulumun omurgada olduğu bildirilmektedir. Bunun dışında pelvis, patella, kalkaneus ve olekranon diğer tutulum gösteren yerlerdir (67). Bizim de DİSH ve AS'li olgularda en çok tutulan entezis bölgesi olarak lomber 5. vertebra spinöz çıkıntısı olarak bulmamız ve bunun entezis indekslerine yansımaları literatürle uyumlu bir bulgudur. Bulgularımız DİSH'li olgularda AS'de kullanılan entezis ölçütlerinin kullanılabilirliğini de işaret eder.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, özellikle cinsiyet bakımından AS'de erkek, DİSH'te kadın olgular fazlaydı. AS'li hastaların yaş ortalaması DİSH'ten daha genç bulundu. AS karakteristik olarak erkek ve genç yaş grubu



hastalarda daha sık rastlanmaktadır. AS kadınlarda erkeklere göre daha sinsi seyirli, yavaş ilerleyen, daha çok periferik eklem tutulumu şeklinde başlayan, omurga ankilozunun daha hafif seyrettiği bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı için son çalışmalarda 1/10-1/3 arasında oranlar verilmektedir (92, 93). Çalışmamızda kadın/erkek oranı 1/4 olarak bulundu ve bu sonuç literatürlerle uyumluluk göstermektedir.

DİSH hastalarında ise bizim çalışmamızda kadın popülasyonu çoğunlukta idi. Bu hastalığın erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Erkek/kadın oranı 2/1) (54, 94). Ülkemizde Sencan ve ark (61) tarafından yapılan çalışmada ise her iki cinsiyette aynı oranda DİSH tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda DİSH'li olgulardaki kadın cinsin çokluğu ile literatürle olan uyumsuzluk hasta sayısının az olmasından ve Türk popülasyonunun özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

DİSH'li olguların yaş ortalaması ve VKİ'leri, beklediğimiz gibi AS'li olgulara göre daha yüksekti. DİSH'li olgularımızın yaş ortalaması; 65 yaş, VKİ ortalaması >30 idi. DİSH'in görülme sıklığı yaş ve kilo arttıkça artar ve 45 yaş altında nadiren görülür (53, 54). Utsinger dünya literatürünü gözden geçirmiş ve prevalansın 70 yaş üzeri Finli erkeklerde % 10'dan, Arizonadaki Pima İndian erkeklerde % 54'e kadar değiştiğine dikkati çekmiştir (71). Weinfeld ve arkadaşları Resnick kriterlerini kullanarak yaptıkları çalışmada prevalansı 50 yaş üzeri erkeklerde %25, kadınlarda %15 olarak bildirmişlerdir. Bu prevalans yaşla birlikte tırmanıp 71-80 yaş arası erkeklerde %38'e kadar ulaşmıştır (95).

DİSH'li hastalardan sadece 1 olguda DİSH için risk oluşturabilecek ek hastalık yoktu. DİSH hastalarının AKŞ, total kolesterol düzeyleri laboratuvarımızın normal değerlerinden yüksekti. Obezite, gut ve DM hastalarında DİSH insidansı artar. DİSH'in obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve DM gibi hiperinsülinemik durumlarla birlikteliğinin bir tesadüf olmadığı öne sürülmektedir. DİSH'te görülen arteriyel kalsifikasyonların ve kırıldak kalsifikasyonlarının benzer mekanizmalarla olabileceği düşünülmektedir. DİSH için karakteristik olan yeni kemik oluşumuna metabolik bir faktörün neden olduğu kabul edilmektedir. Buna kanıt olarak da hastalığın insülinle olan ilişkisi gösterilmektedir. Hiperinsülinemi, DİSH'te sık görülen üst vücut şişmanlığı, vasküler hastalık, hipertansiyon ve lipid anormallikleri gibi bozukluklarla da ilişkili olabilir. DİSH'in kemik ve kartilaj büyümesinde etkili peptidlerle ilgili (insülin, insülin-like growth faktör I, growth hormon) multisistemik hormonal bir bozukluk olduğuna dair veriler mevcuttur (96).

Literatürde DİSH ve DM ilişkisine ait birçok veri mevcuttur. 40 yaş üstü 500 DM'li olgunun % 26'sında hiperostosis izlenirken aynı yaştan kontrol grubunda bu oran

yalnızca % 3,1 olarak belirlenmiştir. DİSH ve DM birlikteliği doğrulanmakla birlikte DİSH, DM'a spesifik bir komplikasyon değildir (97). Hiperostozis, DM dışında akromegali ve hipoparatiroidizm gibi bazı endokrin hastalıklara eşlik edebilir. Rosenthal ve arkadaşları DİSH'li 50 hastanın % 32'sinde klinik veya subklinik DM saptamıştır (94). Bu verilere karşın Mata ve arkadaşları yaptıkları kontrollü çalışmalarda DİSH ve spondilozlu olgular arasında laboratuvar bulguları, tiroid hormon replasmanı, oral hipoglisemik ajan veya insulin tedavisi yönünden fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (90).

Altay ve ark (62) Tip 2 DM'li hastalarda DİSH görülme sıklığını saptamak için 75 DM'li, 49 diabeti olmayan hastayı almışlardır. Sonuçta DİSH görülme sıklığı açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. DİSH olan ve olmayan gruplar arasında yaş, VKİ, biyokimyasal ölçümler (serum ürik asit, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol) açısından da fark saptamamışlardır.

Çalışmamızda AS ve DİSH hasta grupları arasında akut faz reaktanları (ESH, CRP) bakımından fark izlenmedi. Bilindiği gibi AS ve DİSH çok yüksek ESH ve CRP gibi akut faz reaktanlarıyla birlikte olan bir hastalık değildir.

Bizim çalışmamızda AS'li hastaların entezopatiyi değerlendiren MASES ve MEI toplam değerleri hastalık süresi ile istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki göstermekteydi. Yine DİSH'li hastaların entezit değerlendirme skorlarından, hastalık süresinin MASES ile korele olduğunu bulduk. Hastalık süresi ile entezit skorları arasında anlamlı bir ilişkinin saptanması, bu hastalarda görülen entezitlerin zamanla belirginleşen bir patoloji olduğu şeklinde yorumlanabilir. AS'li ve DİSH'li olgularda entezis tutulumunda hastanın yaşından ziyade, hastalık süresi daha belirleyici olmuştur.

AS tanı ve izleminde ESH ve CRP günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda ESH ya da CRP'nin sadece %30-40 hastada artmış olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAİİ tedaviye olan cevaba duyarlılıklarının düşük olması gibi birçok sebepten dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir (99). RA gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında akut faz reaktanlarının takipte daha az kullanışlı olduğu bildirilmiştir (100). Bununla birlikte periferik eklem tutulumu olan hastalarda akut faz reaktanları periferik tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksektir (101). ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları objektif ölçütler olmasına rağmen AS'de her zaman hastalık aktivitesini yansıtmazlar. Yapılan çalışmalarda da entezit indeksleri ile ESH ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (4, 7, 91, 102). Biz de çalışmamızda AS'li hastaların entezit indeksleriyle

ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları arasında bir korelasyon bulamadık. Bulgularımız bu anlamda literatürle uyumluydu. ESH ve CRP, AS'li hastaların hastalık aktivitesini değerlendirmede tek başlarına etkili değildir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik verilerin gerekli olduğu anlaşılmış ve böylece ASAS tarafından AS'li hastaların değerlendirme parametrelerine entezit endeksi de eklenmiştir. Çalışmamızda DİSH'li olgularda da benzer şekilde ESH ve CRP (MEI toplam skor hariç) ile entezit indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. DİSH'in non-inflamatuvar bir patoloji olduğu göz önüne alınırsa bu zaten beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda DİSH'li hastaların entezit değerlendirme skorlarıyla, AKŞ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz üzere DM ile DİSH ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, iki hastalığın birlikteliğini destekleyen yayınlar çoğunluktadır. Mevcut literatür bilgileri ışığında AKŞ yüksekliği ile entezit oluşumu hiperinsülinemi ile açıklanabilir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla entezopatik tutulumda mikroanjyopatinin rolü de aydınlatılmış olabilir.

Biz AS'li olgularda fizik muayene bulgularıyla, özellikle MEI toplam skorlarıyla, MASES skorlarına kıyasla daha anlamlı ilişki göstermekle birlikte her iki entezit endeksi arasında anlamlı ilişki bulduk. Hastaların klinik değerlendirme ölçütlerinden EDASMI toplam değerleri MASES ve MEI ile istatistiksel olarak sınırda anlamlı korelasyon göstermezken (p:0,05), BASMI toplam değerleriyle her iki entezit skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. Bulgularımızın aksine Kaya ve ark (102) Stoke Entezit Endeksi (SEI) ile spinal ölçümler (göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober testi, el-yer mesafesi ölçümü, duvar oksiput ölçümü, lateral lomber fleksiyon ) arasında bir ilişki bulmamışlardır. Dawes ve ark (103) da entezit skoruyla spinal ölçümleri (Schober testleri, el-yer mesafesi ve duvar-oksiput mesafesi) arasında bir korelasyon saptamamışlardır. Sonuçlarımız hastalarımızda entezopatik tutulumun ve AS'nin diğer klinik tutulumunun birbirine eşlik ettiğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarla bizim bulgularımız arasındaki bu tutarsızlık entezislerin sadece fizik muayene ile değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Sonuçlarımız fizik muayenenin yanısıra daha objektif değerlendirme yöntemlerinin (örneğin radyolojik yöntemlerin) gerekliliğine işaret etmektedir.

DİSH'li hastalarımızın fizik muayenede ölçüme dayalı fizik muayene bulguları ile entezit skorları arasında ilişki saptanmadı. Çünkü; beklendiği gibi DİSH'li olgularımızda belirgin deformite yoktu.

DİSH'li olgularda ağrı değerlendirilmesinde VAS ve SF 36 ağrı alt grubu kullanıldı. Fonksiyonel değerlendirmede ise SF 36 fiziksel fonksiyon alt grubu kullanıldı. AS'li

olgularda fonksiyonel durumu tanımlayan ölçütler (BASFI, BASDAI) DİSH'te geçerli ve güvenilirlik tanımlanması yapılmadığından kullanılmadı.

AS'li ve DİSH'li olgularımızda ağrı ve fonksiyonel ölçütlerin entezopatik değerlendirme indeksleriyle (MASES, MEI) arasında belirgin anlamlı ilişki saptandı. Bu anlamlı ilişkiler tartışmanın başında da belirttiğimiz gibi AS ve DİSH'te entezopatik tutulumun önemini vurgulamaktadır. AS'li olgularda yapılan çalışmalarda da bulgularımızla aynı yönde sonuçlara varılmıştır.

Mander ve ark (4) tarafından yapılan çalışmada 19 AS hastasında entezis indeksi ile ağrı, sabah tutukluluğu, sedimentasyon karşılaştırılmıştır. Entezis indeksi ile ağrı ve sabah tutukluluğu arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, sedimentasyon ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. Biz de AS'li olgularda entezis indeksleriyle özellikle istirahat VAS'ı arasında bir korelasyon bulduk.

L Heuft-Dorenbosch ve ark (7) 162 AS hastasında MEI ile BASDAI, BASDAI'nin entezitle ilgili sorusu, doktor tarafından belirlenen VAS, CRP ve ESH arasındaki ilişkiyi karşılaştırmışlardır. MEI ile BASDAI, BASDAI'nin entezitle ilgili sorusu, doktor tarafından belirlenen VAS ve hasta tarafından belirlenen VAS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MEI ile CRP ve ESH arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Kaya ve ark (102) 33 AS hastasında entezit indeksi ile labaratuvar ve klinik parametreleri kıyaslamışlar. Stoke Entezit Endeksi (SEI) ile BASDAI, BASFI, BASMI, VAS, sedimentasyon ve CRP arasındaki korelasyona bakmışlar. SEI ile sadece BASDAI arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır.

Sivas ve ark (91) da MEI ile BASDAI, BASFI, BASMI ve VAS arasında, MASES ile BASDAI ve BASFI arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. Entezit indeksleriyle ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları ve BASRI arasında bir ilişki bulmamışlardır. Biz de kullandığımız entezit indekslerinden hem MEI hem de MASES ile, BASDAI, BASDAI'nin entezitle ilgili sorusu, BASFI, BASMI, VAS'ı içeren hastalık aktivite ve fonksiyonel parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

AS'de yaşam kalitesinin araştırıldığı bir çalışmada; yaşam kalitesini en çok etkileyen sorunların eklem sertliği, ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, fiziksel görünüm ile ilgili kaygılar, gelecekle ilgili kaygılar ve ilaçlara bağlı yan etkiler olduğu bildirilmiş (20). Özgül ve ark (104) 101 AS hastasına SF 36 yaşam kalitesi indeksini uygulamışlardır. Yaşam kalitesi ölçütlerinden en fazla etkilenen alt işlevler, fiziksel rol gücü, genel sağlık değerlendirilmesi ve ağrı olarak bulunmuştur.

Bodur ve ark (105) AS'li hastalarda yaşam ve ilgili değişkenlerin kalitesini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. ASQoL ile hastalık süresi, BASDAI, yorgunluk, BASFI, BASMI, BASRI, MASES, ağrı ve SF-36 alt ölçekleri arasında güçlü ilişki bulunmuşlardır. SF-36 alt ölçekleri de BASDAI ve BASFI ile ilişkili bulunmuştur.

Biz de AS'li hastaların yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri olarak ASQoL, SF 36-ağrı ve SF 36- fiziksel fonksiyon alt ölçeklerini kullandık. Bu ölçeklerle ile entezis skorları arasında belirgin anlamlı ilişki saptadık. Entezisleri olan AS hastalarında fiziksel fonksiyonda azalma beklenen bir sonuçtur. Entezislerdeki ağrı şikayeti hastaların yaşam kalitesini düşürebilir. Sonuç olarak AS fiziksel hasarın yanı sıra yaşam kalitesinin ve yaşam alanların da etkilendiği kronik bir hastalıktır. DİSH'li olgularda entezopatik tutulumun ağrı ve fonksiyonel düzey üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlamadığımızdan bulgularımızı yeterince tartışmadık. Bununla beraber DİSH'te de entezopatik tutulum bu hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Eşlik eden diğer sistemik hastalıklar da göz önüne alındığında ayrıca önem taşır.

Entezit veya entezopati tendonların, ligamanların ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonudur. Entezisler AS'de hedef doku olduğu düşünülen önemli bir yapıdır (74). Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları, entezitin sanıldığı gibi aksine fokal bir patoloji olmaktan çok yaygın bir inflamasyonun parçası olduğunu desteklemektedir. Tedaviye yönelik entezite yol açan patogenetik mekanizmalar araştırılmaktadır. Benjamin ve ark (78) yaptığı kadavra çalışmalarında entezis bölgelerinde mikrohasar ve yeni kemik oluşumları saptanmış, yumuşak doku ile birlikte kemiğin trabeküler yapısının da fissürler ve vasküler yapıda değişiklikler ile sürece katıldığı gösterilmiştir. Canlılarda entezel dokunun teminin zorluğu, bu alandaki histolojik verinin zayıf kalmasına yol açmaktadır. Bu da tutulumları aydınlatmada Dopler USG veya dinamik MRG gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin gerekliliğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak; DİSH'te de AS ile kıyaslandığında hastalığın yol açtığı deformasyon az olmakla beraber, entezisler üzerinde durulması gereken tutulum bölgeleridir. Entezopatik tutulum non inflamatuvar olarak bilinen DİSH'te belki de inflamatuvar sürecin etyopatogeneizde rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Eşlik eden metabolik bozukluklar bu sürece zemin hazırlıyor olabilir. Özellikle DİSH'li olgularda entezis tutulumlarına yönelik yapılacak ileri görüntüleme yöntemleri patolojiyi daha objektif ve net bir şekilde ortaya koyacaktır. Bulgularımız göstermiştir ki DİSH'te de zamanla belirginleşen entezopatik tutulum ağrı ve fonksiyon bakımından AS kadar önemli olmaktadır. DİSH'in non inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesi ve ileri deformite

yapmaması bizce bu tutulumun ihmal edilmesine yol açmaktadır. Klinik olarak bu hastalardaki fonksiyonel yetersizliği ortaya koymada AS'deki gibi entezit değerlendirme ölçütleri ve fonksiyonel ölçütler DİSH için de geliştirilmelidir. Bu anlamda AS'deki ölçütler DİSH'li olgulara da uyarlanabilir. Çalışmamızda bu ölçütlerin (MASES ve MEI) DİSH'li olgularda kullanılabilirliği bakımından öncü olmuştur.

## VI. ÖZET

**Amaç:** Ankilozan spondilit (AS) ve diffüz idiopatik iskeletsel hiperostozis (DİSH) entezopatik tutulum yapabilen iki hastalıktır. AS inflamatuvar, DİSH ise non inflamatuvar gruba dahildir. AS'li hastalarda hastalık aktivitesini belirlemede entezisler kilit rol oynamaktadır. Bu çalışmada iki farklı gruptaki hastalıkta entezopatik tutulumun AS'de tanımlanmış indeksler kullanarak ortaya konulması amaçlandı. Ayrıca bu tutulumun etkileri klinik, laboratuvar ve fonksiyonel parametrelerle incelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Modifiye New York kriterlerine göre AS tanılı 30, Utsinger ve Resnick radyolojik tanı kriterlerini karşılayan DİSH tanısı almış 18 erişkin hasta dahil edildi. AS ve DİSH dışında başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı ve genel durumu bozan ciddi sistemik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların demografik, klinik, fonksiyonel ve laboratuvar verileri kesitsel olarak bir kez değerlendirildi. İstirahat ve aktivitedeki ağrıları VAS ile değerlendirildi. Entezit indeksi olarak da MASES (Maastricht AS Entesit Skoru) ve MEI (Mander Entesit indeksi) kullanıldı. Ağrı ve fonksiyon için de SF 36 (Short Form-36) anketi yapıldı. Sadece AS hastalarında hastalık aktivite indeksi olarak BASDAI (Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi) ve fonksiyonel indeks olarak BASFI (Bath AS Fonksiyonel indeksi), yaşam kalitesini değerlendirmede ASQoL (AS Yaşam Kalitesi Soru Formu) kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda AS ve DİSH'te entezis değerlendirme indeksleri (MEI, MASES), ağrı, SF 36 fiziksel fonksiyon bakımından belirgin anlamlı fark saptanmadı. AS ve DİSH hastalarının yapılan fizik muayenelerinde, AS hastalarının belirgin olarak ölçüm değerlerinde kısıtlılık gösterdiği bulundu. Her iki grupta da MASES'te en çok etkilenen entezit bölgesi lomber 5. vertebra spinöz çıkıntısı olarak saptandı. Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda MASES ve MEI ile hastalık süresi, fizik muayene bulguları, BASMI, BASDAI, BASDAI'nin entezisle ilgili sorusu, BASFI, ASQoL, SF 36 arasında belirgin anlamlı ilişki saptandı. Ağrı değerlendirilmesinde istirahat ağrısı, aktivite ağrısına kıyasla daha belirgin ilişki gösterdi. DİSH hastalarında MASES ve MEI'nin, hastalık süresi, AKŞ, ağrı ve SF 36 ile belirgin ilişki gösterdiği bulundu.

**Sonuç:** DİSH'te entezopatik tutulum ağrı ve fonksiyon bakımından AS kadar önemli ve üzerinde durulması gereken bir durumdur. DİSH'in non-inflamatuvar ve ileri deformite yapmaması, bu tutulumun ihmal edilmesine neden olabilir. Entezit tutulumlarına yönelik yapılacak ileri görüntüleme yöntemleri hem AS, hem DİSH'li olgularımızda patolojiyi daha objektif ve net olarak ortaya koyacaktır. DİSH'li olgularda da AS benzer fonksiyonel, enetis ve ağrı değerlendirme ölçütlerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Ankilozan spondilit, Diffüz idiopatik iskeletsel hiperostozis, Entezopati.



## VII. SUMMARY

**Aim:** Ankylosing spondylitis (AS) and Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) are both of two diseases that characterized with enthesopathy. AS is an inflammatory disease in contrast to DISH which is a non-inflammatory disease. Involvement of the enthesis plays a key role in determining the disease activity in patients with AS. In this study, two different groups of disease in respect to enthesopathic involvement was investigated by using indexes defined in AS. In addition the effects of this involvement on clinical, laboratory and functional parameters were searched.

**Materials and Methods:** 30 adult patients diagnosed with AS according to Modified Newyork criteria and 18 adult patients diagnosed with DISH corresponds to Utsinger and Resnick's radiological diagnostic criteria were enrolled in the study. Patients who have an inflammatory rheumatic disease except to AS and DISH and other serious systemic illness disrupts the general status were excluded. All patients' demographic, clinical, functional, and laboratory findings were evaluated once time in cross-sectionally. Pain in resting and during the activity was evaluated with visual analog scale (VAS). MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) and MEI (Mander Enthesitis Index) indexes were performed for evaluation of the enthesopathic involvement all of the patients. SF 36 (Short Form-36) questionnaire were asked for pain and physical function. Disease activity index BASDAI (Bath AS Disease Activity Index), the functional index BASFI (Bath AS Functional Index) and ASQOL (AS Quality of Life Questionnaire) were used to assess quality of life solely in patients with AS.

**Results:** In our study, there were no statistically significant differences between the patients with AS and DISH in respect to enthesis assessment indices (MEI, MASES), pain (VAS) and SF-36 physical function and pain subscales. Patients with AS showed a significant limitation in the measured parameters of the physical examination compared with the DISH patients. Most effected enthesitis region was found lumbar 5 vertebral spinous proces in both of group patients of MASES index. MASES and MEI scores in patients with AS were showed significant correlations with duration of disease, physical examination findings, BASMI, BASDAI, the question of enthesis in BASDAI, BASFI, ASQoL and SF-36 scores. The rest pain was found more statistically than pain during the activity correlated with the MASES and MEI scores in AS. MEI and MASES indexes were

showed significant associations with disease duration, fasting blood glucose, pain (VAS) and SF-36 pain and physical function subscales in patients with DISH.

**Conclusion:** Entesopathic involvement in the DISH is an important issue as much as AS regarding with pain and impairment in the functional status. DISH was considered a non-inflammatory and non-deforming disease. We think this is a reason of neglect entesopathic involvement in this disease. Advanced radiological imaging techniques to assess enthesitis could be depicted pathology more clearly and objectively in cases with DISH and AS. The indexes are necessary to evaluate functional status, entesopathic involvement and pain in cases with DISH similar to AS.

**Key words:** Ankylosing spondylitis, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, enthesopathy.

## VIII. EKLER

### EK 1- Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



Toplam puan (0-10)= I\_\_I\_\_I , I\_\_I

İlk 4 soruya, 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir.

## EK 2-Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI)

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 10  
KOLAY MÜMKÜN  
DEĞİL

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

0 10  
| |  
KOLAY ————— MÜMKÜN  
DEĞİL

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10  
| |  
KOLAY ————— MÜMKÜN  
DEĞİL

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

0 10  
| |  
KOLAY ————— MÜMKÜN  
DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10  
| |  
KOLAY ————— MÜMKÜN  
DEĞİL

Toplam puan (0-10): I\_\_I\_\_I , I\_\_I

**EK 3- Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu (ASQoL)**

ASQoL	Evet-1	Hayır-0
1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.		
2. Bazen içimden ağlamak geliyor.		
3. Giyinmede zorluk çekiyorum.		
4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.		
5. Hastalığımın dolayısı uyumak imkansız		
6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.		
7. Her zaman yorgunum.		
8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.		
9. Dayanılmaz ağrım var.		
10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.		
11. Evdeki işleri yapmam imkansız		
12. Kolayca yoruluyorum.		
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.		
14. Her zaman ağrım var.		
15. Hastalığımın dolayısı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.		
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.		
17. Hastalığım moralimi bozuyor.		
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum.		

**Toplam puan: 0-18**

## EK4- SF 36(Short Form-36) FORMU

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır.

Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sınırlı hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6



8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sınırlı bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

## IX. KAYNAKLAR

- 1- Sivrioğlu K. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B44-B50
- 2- Arasıl T: Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe K.Y: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 2. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000;1577-1591
- 3- Göksoy T. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 1998; 1 (özel sayı 2 )
- 4- Mander M, Simpson JM, Mc Lellan A et al. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis Ann of the Rheum Dis, 1987; 46: 197-202
- 5- Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia 2003;2:1161-81
- 6- Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyland CM. Seronegative Spondyloarthropathies. In: Klippel JH, ed. Primer on the Rheumatic Dis. 12 th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation 2001:251-2
- 7- Dorenbosch LH, Spoorbergen A, Van Tubergen A et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann of the Rheum Dis 2003;62:127-132
- 8- U Halil , B Hatice ,S Ümit ve ark. Diffüz idiyopatik skeletal hiperostosis (DISH) Fiziksel Tıp 1999; 2 : 39-42.
- 9- Edward D, Haris JR, Ralph C. Budd, Gary S. Firestein, Mark C. Genovese, John S. Sergent, Shaun Ruddy Clement B. Sledge . (Çeviri Editörü Prof. Dr. Tansu Arasıl) Diffüz İdiyopatik İskelet Hiperostozu . Kelley Romatoloji 2006: 783-785
- 10- Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J: Ankylosing Spondylitis. Arasıl T(ed): Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;1125-1173

- 11- Özgöçmen S. Romatoloji El Kitabı. Ankilozan spondilit ve Spondiloartropatiler. Veri Medikal Yayıncılık 2008: 145-213.
- 12- Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of possible spondyloarthropathy be classified as definite or undifferentiated spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine 2000; 67:516-20.
- 13- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, et al How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004 ; 63: 535-43
- 14- Çeliker R, Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. Romatizma, 2000;15:15-21
- 15- Akkoç N, Khan MA. Ankilozan spondilitin ve ilişkili spondiloartropatilerin epidemiyolojisi. Özgöçmen S (ed): Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler: İstanbul: Veri Medikal, 2008;117-131
- 16- Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, et al. Antibodies to Klebsiella pneumoniae lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1998; 37: 1330.
- 17- Lipsky PE. Romatoid Artrit (Sayarlıoğlu M. çev). Fauci A.S (ed). Harrison Romatoloji. Soy M. (çeviri ed). 16. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007;5:85-104
- 18- Sarı İ. Ankilozan spondilitte vücut kompozisyonu ve erken ultrasonografik ateroskleroz ölçütlerinin değerlendirilmesi (Tez).İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
- 19- Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003: 1183- 92.

- 20- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 118-18.
- 21- Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovial studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 348-53.
- 22- Brophy S, Taylor G, Blake D, et al. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2054-8.
- 23- Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potoicchio I, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000; 27: 2193-7.
- 24- Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borro J, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28: 1288-93.
- 25- Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 1542-51.
- 26- Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 880-4.
- 27- Braun J, Ballou M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995, 38(4): 499-505.
- 28- Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42.

- 29- Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 154-159.
- 30- Maksymowych WP, Mallon C, Richardson R, et al. Does height influence the assessment of spinal and hip mobility measures used in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006; 33 :2035-40
- 31- Maksymowich WP, Cathy Mallon C, Richardson R, et el. Development and Validation of the Edmonton Ankylosing Spondylitis Metrology Index. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 55: 575–582
- 32- Jenkinson TR, Mallorie PA, VWhitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694-98.
- 33- Tan A.K, Spondiloartropatilerin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. *Romatizma*, 2000;15: 1-8
- 34- Doward LC, McKenna SP, Meads D. Translation and validation of non English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) questionnaire *Health and Quality of Life Outcomes* 2007,; 5:7 doi:10.1186/1477-7525-5-7
- 35- Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20–26
- 36- Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 577-86.

- 37- Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 :386-94
- 38- McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137-40.
- 39- Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. *Acta Radiol* 2003;44:218-29.
- 40- Yu W, Feng F, Dion E, et al. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998;27:311-20.
- 41- Atagündüz MP, Aydın SZ, Direskeneli RH. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49
- 42- Hermann K-G A, Bollow M. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2004;18:881-907
- 43- Rostom S, Dougados M, Gossec L. New tools for diagnosing spondyloarthropathy. *Joint Bone spine* 2010;77:108-14
- 44- Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis. *Can Fam Physician* 2004;50:257-262
- 45- McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:694-700.
- 46- McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imagingdetermined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:489-93.

- 47- Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1553-9.
- 48- Fam AG, Rubenstein JD, Chin-Sang H, et al. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1985;28:930-7.
- 49- Ünlü Z, Mete Özmen E, Koşan U, Acar E, Ankilozan spondilit ve Diffüz İdiopatik İskelet Hiperostozu birlikteliği: Olgu sunumu. 4. Türk Romatoloji Kongresi (7-11 Nisan 2010 Antalya)
- 50- Zochling J, Heijde D. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442- 452
- 51- Zochling J, Heijde D, Dougados M et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32
- 52- Altan L. Ankilozan spondilitte güncel tedavi seçenekleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:33-9
- 53- Resnick D, Shaul SR, Robins JM: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 115:513-524, 1975
- 54- Karadağ B, Cat H, Aksoy S, et al. A geriatric patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1673-5
- 55- Çağavi F, Kalaycı M, Uğur MB, et al. Disfaji ve Diffüz İdiopatik İskelet Hiperostozu: Olgu Sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2004; 14: 146-50
- 56- Ayçiçek A, Eser O, Haktanır A, et al. Servikal Vertebral Osteofit Nedeniyle Oluşan Disfaji: Olgu Sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2009; 5: 117-9



- 57- Masiero S, Padoan E, Bazzi M, et al. Dysphagia due to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: an analysis of five cases. *Rheumatol Int* 2010; 30: 681-5
- 58- Kim SK, Choi BR, Kim CG, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea. *J Rheumatol*. 2004; 31: 2032-5
- 59- Symthe H. Littlejohn G: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Klippel JH Dieppe PA *rheumatology* Mosby, Hong Kong 1994;7: (9.1-9.6)
- 60- Arkila Pe, Gautier JF. *Musculoskeletal Disorders in diabetes mellitus : An update.* Best pract res Clin rheumo 2003;17:945-70
- 61- Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol. Int* 2004;296:474-9.
- 62- Altay M, Şahin M, Atabay M, et al. Diyabetiklerde difüz idiyopatik skeletal hiperostozis gelişim artmış mıdır? Türkiye klinikleri *J Med Sci* 2006, 26:15-19
- 63- Gencay S, Yavuz H, Yilmazer C. Dysphagia due to a cervical osteophyte: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 10: 240-3.
- 64- Akhtar S, O'Flynn PE, Kelly A, Valentine PM. The management of dysphasia in skeletal hyperostosis. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 154-7.
- 65- Di Giovanni JJ, Helgott RK, Gerber HL: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long term therapy with etretinate YGK 155. bölüm 81. kaynak,82, kaynak .N. *Eng J Med* 1986, 315:1177-82

- 66- Arasıl T. Osteoartrit; Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000;2533-2556
- 67- Cammisa M, De Serio A, Guglielmi G: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Eur J Radiol 27 Suppl 1:S7-S11, 1998
- 68- Smythe H, Littlejohn G: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Klippel JH, Dieppe PA (ed), Rheumatology, ikinci baskı, London: Mosby, 1997:section 8 10.1-10.6 içinde
- 69- Forestier J, Rotes-Querol J: Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 9:321-330,1950
- 70- Rotes-Querol J. Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). BJR 1996; 35: 1193-6
- 71- Utsinger PD, Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis Clin Rheum Dis 1985;11: 325-51
- 72- Hepgüler S, Atamaz F. Boyun Ağrıları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N, editörler. Tıbbi Rehabilitasyon . 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. p.1081-1114
- 73- Coğalgil Ş, Yıldırım K. Reaktif artrit ve reiter Sendromu. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce yayınevi, 2002:653-667
- 74- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann RheumDis1971;30(3):213-23.

- 75- Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001;199(Pt5):503-26.
- 76- McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovioenthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482-91.
- 77- Moriggl B, Jax P, Milz S, et al. Fibrocartilage at the entheses of the suprascapular (superior transverse scapular) ligament of man--a ligament spanning two regions of a single bone. *J Anat* 2001;199:539-45.
- 78- Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007;56:224-33.
- 79- Mc Gonagle D, Khan MA, Marzo O et al. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Current Opinion in Rheumatology* 1999; 11:224-50
- 80- Şenel K, Erdal A. Ankilozan spondilit. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul: Yüce yayınevi, 2002:622-36
- 81- Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002;20 :143-145
- 82- Khan MA. Ankylosing spondylitis-The history of medical therapies. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002;20: 67-70

- 83- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224–33.
- 84- D’Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, et al. Refractory inflammatory heel pain in spondyloarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:840–1.
- 85- Marzo-Ortega H, McGonagle D, O’Connor P, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112–17.
- 86- Tetik S. Psöriatik Artropatiler. Göksoy T, ed; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi (içinde). İstanbul:Yüce yayınevi, 2002:644-652
- 87- Moll JMH, Wright V. An objective clinical Study of chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1973;31:1-8
- 88- Taylor A, Baljsrishnan C, Calin A. Reference centile charts for measures of disease activity, functional impairment, and metrology in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6) 1119-1125
- 89- Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 1999;7:14-22.
- 90- Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, Starr MR, Joseph L, Watts CS, et al. A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Medicine* 1997; 76: 104-17.
- 91- Sivas F, Mermerci Başkan B, Erkol İnal E, et al. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis *Clin Rheumatol* 2009; 28:259–264

- 92- Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991, 18: 1542-51.
- 93- Will R, Edmunds L, Elswood J, et al. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 12002 men. *J Rheumatol* 1990, 17: 1649-52.
- 94- Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) (anklosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol). *Semin Arthritis Rheum* 1978; 7: 153-87.
- 95- Veinfeld RM, Olson PN, Maki DD, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 222-5.
- 96- Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis- Insulin, insulin-like growth factor-1, Growth hormone. *J Rheumatol* 1994; 21: 1725-30.
- 97- Forgacs SS. Endocrine and hemoglobin arthropaties in diabetes mellitus. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby-Year Book Europa Limited, 1994; 7.20-1-7.20-6.
- 98- Resnick D, Niwayona G. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes Querol. In: Resnick D, Niwayana G, editors. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985; 1463-1507.

- 99- Dernis E, Lavie F, Pavy S, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007;74:330-7
- 100- McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*. 2006;333:581-5
- 101- Özgöçmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:249-53
- 102- Kaya T, Bal S, Günaydın R. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:323–327
- 103- Dawes P T, Sheeran T P, Beswick E J, et al. Enthesopathy index in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987 September; 46: 717.
- 104- Özgül A, Peker F, Taşkaynatan MA. Ankilozan spondilitte hastalığın yaşam kalitesi ve yaşam alanlarına etkisi. *Romatizma* 2003;18:82-91
- 105- Bodur H, Ataman S, Rezvani A, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011 May;20:543-9.