



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
İŞ VERİMLİLİĞİ, HASTALIK MALİYETİ VE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER



UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine Aydan CENBEROĞLU

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
İŞ VERİMLİLİĞİ, HASTALIK MALİYETİ VE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine Aydan CENBEROĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. İlhan SEZER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde verdiği desteklerden dolayı danışman hocam Prof. Dr. İlhan Sezer'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleriyle daima yanımda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Tiraje TUNCER, Prof. Dr. Bülent BÜTÜN, Prof. Dr. Nilüfer BALCI, Prof. Dr. Cahit KAÇAR, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN, Doç. Dr. A.Hakan NUR ve Doç. Dr. Serpil TUNA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Klinikte beraber çalıştığım tüm doktor, fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma asistanlığım sürecinde bulundukları destek ve yardımlar için teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel çalışmalarındaki desteğinden dolayı Prof.Dr. Mehmet Ziya FIRAT'a teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatım boyunca her zaman en büyük desteğim olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ankilozan Spondilit.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyopatogenez.....	4
2.1.4 Klinik Belirtiler.....	6
2.1.5 Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.7 Tanı Kriterleri.....	16
2.1.8 Radyolojik Bulgular.....	17
2.1.9 Değerlendirme ve İzlem.....	23
2.1.10 Ayırıcı Tanı.....	24
2.1.11 Prognoz.....	25
2.1.12 Tedavi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	71
7. ÖZET.....	73
8. ABSTRACT.....	75
9. KAYNAKLAR.....	77
10. EKLER.....	91

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAÜ	Akut Anterior Üveit
Anti-TNF α	Anti-Tümör Nekrozis Faktör Alfa
AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Assessment of SpondyloArthropathy International Society
ASDAS	Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score
ASQoL	Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi
AS-WIS	Ankilozan Spondilit İş İstabilite Skalası
axSpA	Aksiyel Spondiloartropati
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
cm	santimetre
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRP	C-Reaktif Protein
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR	European Laegue Against Rheumatism
g	gram

IL	Interlökin
İBA	İnflamatuvar Bel Ağrısı
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
nr-axSpA	non-radyografik aksiyel spondiloartropati
NSAİİ	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
Pt-GDA	Hastanın Global Hastalık Aktivitesi
SAA	Spondylitis Association of America
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
Sİ	Sakroiliak
SpA	Spondiloartropati
SPARCC	SpondyloArthritis Research Consortium of Canada
SPARTAN	Spondyloarthritis Research and Treatment Network
STIR	Short tau inversion recovery
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VAS	Vizüel Analog Skala
VKİ	Vücut kitle indeksi
WPAI-SpA	İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi- Spondiloartropati
€	Euro

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1 Çeşitli kriterlere göre inflamatuvar bel ağrısının özellikleri.....	7
2.2 Modifiye New York Kriterleri.....	16
2.3 Aksiyel SpA için ASAS kriterleri.....	17
2.4 Ankilozan Spondilitte radyolojik özellikler.....	18
2.5 Sakroiliitin New York kriterlerine göre derecelendirilmesi.....	19
2.6 Ankilozan Spondilitte hastalık ölçütleri.....	23
3.1 ASDAS-CRP hesaplama formülü.....	33
3.2 WPAI-SpA hesaplama formülü.....	36
4.1 AS hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	39
4.2 Hastaların çalışma durumlarının cinsiyete göre dağılımı.....	40
4.3 Çalışan hastaların iş özellikleri, iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesinin cinsiyete göre dağılımı.....	42
4.4 Hastaların çalışmama nedeni ve süresinin cinsiyete göre dağılımı.....	44
4.5 İşten alıkoyma süresinin cinsiyete göre dağılımı.....	44
4.6 Cinsiyete göre grupların hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	46
4.7 Çalışan AS hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin ASWIS skoru ile ilişkisi.....	48
4.8 Çalışan hastaların iş özellikleri, iş devamsızlığı ve iş verimi ile iş instabilitesi riski arasındaki ilişki.....	50

4.9 Çalışan hastaların hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verileri ile iş instabilitesi riski arasındaki ilişki.	51
4.10 Hastaların yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verileri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki.....	52
4.11 Çalışan hastaların iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki.....	53
4.12 Hastaların klinik özellikleri, iş ve günlük yaşam aktivite ölçekleri, ve metrolojik ölçümleri ile yaş arasındaki ilişki.....	54
4.13 Çalışan hastaların iş verimi ve iş instabilitesi ile yaş arasındaki ilişki.....	55
4.14 Hasta başına AS maliyetleri ve BASDAI gruplarına göre maliyetlerin dağılımı.....	57
4.15 İş verimi ve faaliyetlerinde bozulma (WPAI) ve iş instabilitesi (WIS) için prediktif faktörler.....	59
4.16 Çalışmada değerlendirilen verilerin korelasyonu.....	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1 ASDAS-CRP sonuç değerlendirmesi	33
4.1 İş ile ilgili fiziksel aktivite derecesi	43
4.2 İş instabilitesi riski ile HLA-B27 arasındaki ilişki	49
4.3 Son bir yılda AS tedavisinde reçetelenen ilaçların maliyetlerinin dağılımı	55

1.GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), bel ağrısı, sabah tutukluğu, periferik eklem tutulumu ve eklem dışı tutulumlarla (göz, barsak, cilt) karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık olarak %80'inde ilk semptom 30 yaştan önce görülür. Erkekler kadınlara göre daha çok etkilenir ve oran yaklaşık 2:1'dir. Çalışmalarda Türk erişkin popülasyonda AS prevalansı %0.49 olarak saptanmıştır (1). AS primer olarak aksiyel iskeleti etkiler ve aksiyel, artiküler ve ekstraartiküler tutulumlar, işlevsellikte bozulmaya ve hastanın sağlıklı ilgili yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir (2).

AS'nin fiziksel ve emosyonel sonuçları hastanın farklı iş gereksinimlerine uyumunu sınırlayabilir. İş yeterliliği insanların günlük yaşamlarında önemli bir rol oynar ve aile gelirinin çekirdek bileşenidir. Çeşitli ülkelerde yapılan ulusal araştırmalarda AS'li hastaların iş yaşamlarında önemli problemler yaşadıkları gösterilmiştir. AS bazı hastaların iş değiştirmesine, iş saatlerinin azalmasına ve kariyer ilerlemesinin durmasına neden olabilir. Kanada Romatoloji Birliği ve Kanada Spondiloartrit Araştırma Kurulu'nun uluslararası kılavuzlarında iş aktivitelerinin hastalık izlemine dahil edilmesi önerilmektedir (3). İş üretkenliği kaybı, iş instabilitesi ve işten alıkoyma AS'li hastalarda yaygın olarak kullanılan iş ölçütleridir (4). İşten alıkoyma, çoğunlukla sağlık problemine bağlı ortaya çıkan iş yetersizliği olarak tanımlanır. İşten alıkoyma sadece işe devamsızlığı tanımlayan bir terimken AS'li hastaların iş yerlerinde yaşadıkları ve iş üretkenliği kaybı hatta iş devamsızlığına neden olabilen kısıtlanmaları ve zorlukları tanımlamaz. İşten alıkoymadan önceki bu dönem iş instabilitesi olarak adlandırılır. İş instabilitesi, çalışanın fonksiyonel ve kognitif yeterliliği ile iş gereksinimleri arasında uyumsuzluk olarak tanımlanabilir (5).

AS erken yaşlarda başladığı ve işten alıkoyma ve iş üretkenliği kaybı ile ilgili önemli problemlere neden olduğu için ömür boyu ekonomik yükü fazladır (5). Sağlık bakımı ile ilişkili maliyetler dışında, iş ile ilişkili maliyetler (işsizlik, işe devamsızlık ve iş üretkenliği kaybı) AS ilişkili ekonomik yükün büyük bölümünü oluşturmaktadır. Psikososyal ve finansal etki hasta kadar toplumu da ilgilendirmektedir. Eğer iş instabilitesi erken fark edilirse, işten alıkoyma riski

uygun klinik ve iş yeri müdahaleleriyle azaltılabilir. Son zamanlarda, klinisyenlere, işte kalma için erken sevki kolaylaştırmak amacıyla etkili bir tarama aracı sağlamak için bir iş instabilitesi skalası (AS-WIS) geliştirilmiştir (5).

İş ilişkili sonuçlar dışında fiziksel fonksiyonlarda meydana gelen kısıtlanma ve yaşam kalitesinde azalma hastanın yaşamında hastalık etkisini daha pragmatik olarak yansıtır ve hasta yönetiminde daha bütüncül bir yaklaşıma olanak tanır.

AS tedavisinde amaçlardan biri hastaya sağlıklı çalışabileceği mümkün olan en çok yılı sağlayabilmektir. Tedavide altın standart geleneksel olarak Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)'dir. Bu ilaçlar AS'nin inflamatuvar bel ağrısı dahil inflamatuvar semptomlarını iyileştirir. Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç (DMARD)'lar kanıtlanmış etkileri olmamasına rağmen bazı ülkelerde NSAİİ'lere yanıtız hastalarda ikincil tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Son yıllarda inflamasyonu güçlü bir şekilde baskılayan Anti-Tümör Nekrozis Faktör Alfa (anti-TNF α) kullanımı yaygın olarak çalışılmış ve AS hastalarında önemli klinik faydalar sağladığı gösterilmiştir.

AS'nin Türkiye'deki ekonomik yükü iyi dökümente edilmemiştir. Çalışan AS hastalarında, hastalığın iş verimliliği, iş instabilitesi ve işe devamsızlık üzerindeki etkisi sınırlı olarak incelenmiştir. Bazı çalışmalarda iş ile ilgili ölçütlere etki eden faktörler incelenmiştir. Günümüze kadar bu faktörlerden hangisinin iş ölçütleri sonuçları üzerinde etkisi olduğu hakkında fikir birliği yoktur. Bu çalışmada AS hastalarında hastalık aktivitesi, çalışılan iş tipi (manuel veya sedanter) gibi faktörlerin iş verimliliği ve işe devamsızlık üzerindeki etkisi; hastalığın ve iş ile ilgili sonuç ölçütlerinin ülke ekonomisine maliyetinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1 Tanım

Ankilozan Spondilit (AS), aksiyel iskeleti, entezisleri ve bazen de periferik eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Aksiyel Spondiloartropati (axSpA) terimi, radyografilerde yapısal hasarın varlığından bağımsız olarak, ağırlıklı olarak aksiyel iskeleti içeren tüm Spondiloartropati (SpA)'lar için bir şemsiye görevi görür ve böylece hem non-radyografik aksiyel spondiloartropati (nr-axSpA)'yı hem de AS'yi kapsar (6).

2.1.2 Epidemiyoloji

AS insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 yetişkinde yaklaşık 7.2, Finlandiya'da 100.000 yetişkinde 6.9 ve Norveç'te 100.000 yetişkinde 7.6 olarak saptanmıştır ve stabil seyretmektedir. AS'nin insidansı ve prevelansı toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile bir dereceye kadar ilişkilidir. Değişik popülasyonlarda yapılan çalışmalarda HLA-B27 pozitif kişilerde AS gelişme riski yaklaşık olarak %6 olarak bulunmuştur (%1-%8) (7). dolayısıyla HLA-B27, popülasyon taramasında faydalı bulunmamıştır. HLA-B27 pozitif ve bel ağrısı olan kişilerin %22.5'unda AS olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle, inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda HLA-B27 testi, tanısal çalışmanın yararlı bir bileşenidir.

AS'de başlangıç yaşı genellikle yaşamın üçüncü on yılıdır. AS'nin ilk semptomları, hastaların %15 ile %20'sinde 20 yaşından önce ve önemli sayıda hastada 16 yaş ve altında ortaya çıkar. Jüvenil formlar normalde başlangıçta periferik bulguların (entezit ve periferik artrit) baskınlığı ile ortaya çıksa da, birçok jüvenil hastada tipik AS'nin tam tablosu daha sonra gelişir.

Önceden AS erkek-kadın oranı 9:1 olan, erkek cinsiyet baskın bir hastalık olarak düşünülürken güncel çalışmalarda bu oran 2:1 ile 3:1 arasında bulunmuştur. Bu değişiklik, genel olarak tanısal testlere daha iyi erişim ve kadın

hastalarda hastalığın oluşumuna ilişkin daha yüksek farkındalık ile ilişkili olabilir. Geniş epidemiyolojik araştırmalar, AS'li kadın hastaların hastalık başlangıcında ortalama olarak 1 ile 2 yıl arasında daha genç olduğunu, ancak yine ortalama olarak 1 ile 2 yıl arasında erkek hastalardan daha geç teşhis edildiğini ortaya koymuştur (9). AS kadınlarda erkeklerde olduğu kadar şiddetli olmayabilir ve ağırlıklı olarak boyun ağrısı ile ortaya çıkabilir (10). Ayrıca, uzun süreli takip çalışmalarında radyografi ile değerlendirildiği üzere AS'li kadın hastalarda ortalama olarak daha az omurga ankilozu ve dolayısıyla daha az hasar vardır (9). Nr-axSpA'nın epidemiyolojik çalışmalarında genellikle 1:1 erkek-kadın oranı bulunur. Bu da, erkek cinsiyetinin, Sİ eklemlerin ve omurganın ankilozu dahil olmak üzere yapısal hasara yatkın olduğunu düşündürmektedir (11).

2.1.3. Etyopatogenez

AS self-reaktif T veya B-lenfositleri tarafından yönlendirilen otoimmün hastalığın temel özelliklerini göstermez; daha çok, farklı hücresel stres biçimlerinin abartılı ve kontrolsüz doku spesifik kronik inflamasyonuna yol açtığı hiperinflamatuvar hastalıkların özelliklerini gösterir. Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve IL-23/IL-17, SpA'daki başlıca proinflamatuvar sitokinlerdir ve doğal bağışıklık hücreleri bu sitokinlerin ana kaynağı olarak hizmet eder (12).

AS'nin temel bir yapısal özelliği olan yeni kemik formasyonunun ilerlemesi, TNF'e bağlı inflamasyon ve kemik yıkımından kısmen ayrılmıştır. Prostaglandinler ve IL-17A gibi diğer inflamatuvar aracılar, kemik morfogenetik proteini ve Wnt sinyali ile kombinasyon halinde patolojik osteoproliferyonda rol oynayabilir.

İmmünopatolojik çalışmalar aksiyel ve periferik SpA arasında farklılıklar göstermiştir. Örneğin, matriks metalloproteinaz-3 seviyeleri periferik SpA'da spesifik olarak yükselir (13) ve IL-17, aksiyel hastalıkta esas olarak miyeloperoksidaz (MPO)-pozitif hücreler tarafından eksprese edilirken periferik sinovitte mast hücreleri tarafından eksprese edilir (14,15).

Genetik

AS'nin kesin etyopatogenezi geniş araştırmalara rağmen net olarak bilinmemektedir. Aile çalışmalarının sonuçlarına göre AS gelişme riskinin %90'ından fazlasının genetik olarak belirlendiği tahmin edilmektedir (16). AS hastalarında aile öyküsü %7-36 olarak bildirilmiştir (17). AS hastalarının birinci derece yakınlarında AS gelişme riski %10 kadardır. Eğer HLA-B27 pozitif ise bu risk %20'ye kadar artar, HLA-B27 negatifse %1'in altına iner (18). AS hastalarının birinci derece akrabaları, genel popülasyondaki HLA-B27-pozitif bireylere göre 5 ila 16 kat daha fazla AS geliştirme riskine sahiptir (19). HLA-B27'nin AS ile ilişkisi, herhangi bir yaygın hastalıkta en güçlü genetik ilişkilerden biridir fakat yine de ailelerde yapılan araştırmalar, genel genetik riskin %50'sinden azının HLA-B27'den kaynaklandığını ve muhtemelen diğer birkaç genin olası olduğunu göstermektedir. Hastalığın en olası modelleri, HLA-B27'nin etkisini değiştiren genlerin, HLA-B27 taşıyıcılarında hastalığa yakalanma riskini belirlediğini öne sürmektedir (20). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından, bugüne kadar tanımlanmış 114 lokusla, hastalığın genetik riskinin %30'dan azını açıklayan yüz ile binlerce genin AS geliştirme riskini etkilemesinin muhtemel olduğunu biliyoruz (21).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da HLA-B27, AS hastalarında %80-95 pozitifken genel popülasyonda %6-9 pozitif saptanmıştır. AS hastalarının bir bölümünde, özellikle Afrikalı Amerikalılarda HLA-B27 daha azdır ve gen otozomal kodominant olmasına rağmen, değişken penetrasyona sahiptir ve bu nedenle nesilleri atlıyor gibi görünebilir. Belirli popülasyonlarda, HLA-B27'nin farklı alt tiplerinin AS ile farklı ilişki güçlerine sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. 180'den fazla HLA-B27 alt tipi rapor edilmiştir ve DNA bazlı HLA tiplemesinin artan kullanımına bağlı olarak son on yılda alt tiplerin sayısında hızlı bir artış meydana gelmiştir.

HLA-B27'nin AS ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmesine rağmen patogenezdeki kesin moleküler mekanizma net olarak belirlenememiştir. HLA-B27, spesifik peptidlerin otoresaktif T hücrelerine sunumunu etkileyebilir; ağır zincirin yanlış katlanmasıyla endoplazmik retikulum stres yanıtına yol açabilir; veya sklerostin

ve dickopf dahil olmak üzere kemik düzenleyici yollardaki değişikliklerle ilişkili olabilir (22,23). Endoplazmik retikulumda HLA-B27'nin yanlış katlanması, katlanmamış bir protein yanıtına ve miyeloid hücreler tarafından IL-23 üretiminin up regülasyonuna yol açabilir. Hücre yüzeyinde HLA-B27 ağır zincir homodimerlerinin oluşumu, SpA'da IL-17 üretimi için NK ve T hücrelerinin doğrudan aktivasyonuna yol açabilir (24).

HLA-B27'ye ek olarak, son on yılda genom çalışmaları kullanılarak daha küçük etki boyutlarına sahip bir dizi başka gen tanımlanmıştır (25). Bu çözülmemiş genler, peptit işleme yollarıyla (örneğin, ERAP 1) veya sitokin yollarıyla (örneğin, IL-23/12) ilgilidir ve hali hazırda terapiler için yeni yollar sağlamıştır (IL-17 blokajı).

2.1.4 Klinik Belirtiler

İnflamatuvar Bel Ağrısı (İBA): AS'nin ayırt edici özelliği, sakroilit ve spondilit ile ilişkili İBA'dır. ABD popülasyonunda Hispanik olmayan beyazlarda en yüksek prevalansa sahiptir ve tahmini yaygınlık %5 ila %6'dır (26). Erken ve sinsi başlangıç (<40 yaş), 30 dakikadan fazla sabah tutukluğu, egzersiz veya aktivite ile rahatlama, dinlenme ile kötüleşme, radiküler şikayetlerin yokluğu ve genellikle NSAİİ'lerin kullanımıyla iyileşme ile karakterizedir. Devam eden sabah tutukluğu ile ilişkili olduğunda, gecenin ikinci yarısında ve sabahın erken saatlerinde daha kötüdür. Ağrı ilk başta tek taraflı veya aralıklı olabilse de (aslında alternatif kalça ağrısı hastalığının ana özelliğidir), genellikle alt lomber bölgede kalıcı ve iki taraflı hale gelir (27).

Bununla birlikte, semptomun düşük özgüllüğü (%75-80) ve axSpA'nın kronik bel ağrısı vakalarının %5'inden fazlasını oluşturmaması nedeniyle, tek başına İBA axSpA tanısı koymak için yeterli değildir (28).

İBA'nın özellikleri analiz edilmiş ve AS hastalarını tanımlamak için çeşitli kriter setleri oluşturulmuştur. İBA'yı tanımlayan bu kriter setleri Calin Kriterleri, Modifiye New York Kriterleri, Amor Kriterleri, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu [European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)] Kriterleri, Berlin Kriterleri ve Uluslararası Spondiloartrit Çalışma Grubu'nun [Assessment

of SpondyloArthropathy International Society (ASAS)] Kriterleridir (29). Çeşitli kriterlere göre İBA'nın özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Altın standart olarak uzman klinik görüşü ile karşılaştırıldığında, bu kriterlerin AS için duyarlılığı yaklaşık %60 ile %90 arasında; özgüllükleri %60 ila %84 arasında değişmektedir. Tek başına İBA'nın varlığında, İBA için hangi kriter setinin kullanıldığına bakılmaksızın, axSpA varlığının tahmini olasılığı yaklaşık %16'dır (28).

Tablo 2.1: Çeşitli kriterlere göre inflamatuvar bel ağrısının özellikleri

Calin Kriterleri (30)	Berlin Kriterleri (28)	ASAS Kriterleri (31)
Başlama yaşı<40		Başlama yaşı<40
Bel ağrısı süresi >3 ay	Gezici kalça ağrısı	stirahatle düzelme
Sinsi başlangıç		Sinsi başlangıç
Sabah tutukluğu	Sabah tutukluğu >30 dk.	
Egzersizle düzelme	Egzersizle düzelme, İstirahatle değil	Egzersizle düzelme
	Ağrı nedeni ile gecenin ikinci yarısında uyanma	Gece ağrısı (yataktan kalkınca düzelme)
4/5 varsa İBA	2/4 varsa İBA	4/5 varsa İBA

(ASAS: Assessment in SpondyloArthritis International Society, İBA: İnflamatuvar bel ağrısı)

Bu kriterler nadiren ekstraartiküler tutulumları içerir. Örneğin ESSG Kriterlerinde psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), aile öyküsü ve muköz membran tutulumları dikkate alınır.

Kalça ve omuz tutulumu: Kalçalar, kök eklemler olarak kabul edilir, tutulumları hastaların %50'sine kadar görülür ve periferik eklemlerin tutulumundan daha yaygın olabilir (28). Kalçalarda ilerleyici fleksiyon deformitesi ve sonunda eklemden yıkım ve füzyon olabilir. Yıkıcı değişiklikler ilerleyici olabilir ve ankiloz veya total kalça replasmanı ihtiyacı gelişmeden önce femur başının belirgin deformitesi ile ilişkili olabilir (32). Jüvenil başlangıçlı AS'de kalça tutulumu prevalansı daha yüksek ve kalça artroplastisine daha fazla ihtiyaç olmasına rağmen (33), AS'deki kalça hastalığı, yetişkinlerde daha şiddetli spinal hastalığın

bir göstergesidir (34). Omuzlarda eklem aralığı daralması ve humerus başının superolateral kısmında eroziv değişiklikler ve nihayetinde ankiloz meydana gelebilir. AS hastalarında kronik rotator manşet yırtıkları da görülebilir (35).

Periferik artrit: Genellikle asimetrik bir oligoartritir ve ağırlıklı olarak alt ekstremiteler tutulur. Hastalığın seyrinde erken geliştiğinde daha agresif bir hastalığın habercisidir (36). Kadınlarda (9) ve genç başlangıçlı AS'de daha sık görülür (33).

Göğüs duvarı tutulumu: Bazen göğüs ağrısı AS'nin ilk belirtisi olabilir. Torasik omurganın tutulumu (kostovertebral eklemler dahil) ve kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entesopati oluşumu ile hastalar özellikle öksürürken veya hapsirirken göğüs ağrısı yaşayabilir, bazen "plöritik" olarak karakterize edilir (37). İleri dönemde kostovertebral eklemler füzyona uğrayabilir, bu da göğüs ekspansiyonunu azaltır ve restriktif akciğer hastalığına yol açabilir. Göğüs ekspansiyonunda hafif-orta derecede azalma AS'nin erken evrelerinde sıklıkla saptanabilir (6).

Entezit: Entezis, bir tendonun, ligamentin, kapsülün veya fasyanın kemiğe tutunma bölgesidir. Entezislerin SpA'da eklem iltihabının başlangıç bölgesi olduğu varsayılmaktadır. İnflamasyon AS'de herhangi bir enteziste ortaya çıkabilir, ancak en sık alt ekstremitte entezislerinde, özellikle de aşil tendonunun calcaneusa insersiyosunda ve plantar fasyada görülür. Büyük trokanter ve pes anserinus da sıklıkla etkilenir. Entezislerin bitişğinde bursit ve sinovit de oluşabilir.

Üveit: Üveanın ön bölge iltihabı ön üveit veya iritis olarak bilinir. Siliyer cisim de iltihaplanırsa iridosiklit olarak isimlendirilir. Akut ön üveit (AAÜ), AS ile ilişkili tipik üveittir ve AS'nin en yaygın eklem dışı klinik özelliğidir. Yaklaşık olarak AS'li hastaların %25 ile %40'ında görülür (38). Tekrarlayan tek taraflı AAÜ'lü hastaların %50'si HLA-B27 pozitifdir ve çoğu bir SpA grubundan hastalığa sahiptir (39). AAÜ aynı zamanda hastalık süresiyle ilişkilidir (38).

Tipik olarak, AAÜ unilateral, ani başlayan semptomlarla ortaya çıkar ve tekrarlayabilir. Relapslar sıklıkla kontralateral gözü etkiler. Yaygın semptomlar

özellikle akomodasyon ile fotofobi ve ağrıdır. Ayrıca kızarıklık, bulanık görme, artan lakrimasyon ve miyozisi içerir. AAÜ'de hızlı tedavi ile prognoz, semptomların birkaç hafta içinde çözülmesiyle olumludur. Ancak tedavi gecikir veya yetersiz kalırsa komplikasyonlar ortaya çıkabilir; bunlar, katarakt ve kistoid makula ödemeine yol açabilen ön sineşi (irisin korneaya yapışması) ve arka sineşiyi (irisin merceğe yapışması) içerir (39). Üveit vakalarında görme sonucunu belirleyen ana faktörün makula ödemi olduğu gösterilmiştir (39). AAÜ, AS ile ilişkili en yaygın üveit olmasına rağmen, posterior üveit de AS'de bildirilmiştir ve özellikle birlikte var olan İBH'de daha şiddetli olma eğilimindedir (39).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH): AS'li hastaların %50 kadarında ileokolonoskopide hem makroskopik hem de mikroskopik ileal ve çekal inflamasyon görülür (40). AS'deki barsak iltihabı, Crohn hastalığında görülenle immünolojik olarak ilişkilidir. Kronik inflamatuvar lezyonları olanlarda, daha şiddetli eroziv periferik ve kalça artriti olma eğilimi vardır (41).

İBH'ye ilerleme için risk faktörleri arasında kronik inflamatuvar barsak lezyonlarının varlığı, kalıcı yüksek seviyelerde inflamatuvar serum belirteçleri ve sakroiliit varlığında HLA-B27'nin yokluğu yer alır (41). Yerleşmiş İBH'si olan hastalarda asemptomatik sakroiliit olabilir ve HLA-B27 durumu sakroiliit için daha az prediktif değere sahiptir ancak yine de aksiyel tutulumu olan İBH hastalarının %70'inde mevcuttur (40).

Kardiyak tutulum: AS'deki klasik kardiyak anormallikler arasında iskemik kalp hastalığı, aortit, aort yetersizliği ve iletim anormallikleri (özellikle birinci derece atriyoventriküler blok) bulunur. HLA-B27, kardiyak durumlar için genetik bir risk faktörü olabilir (42). Aort yetersizliği iyi karakterize edilir ve diğer bozukluklardaki aort kapak disfonksiyonundan ayırt edilir. Yayınlanmış vaka kontrollü çalışma olmamasına rağmen aort yetersizliğinin hastaların %2 ile %10'unda mevcut olduğu ve hastalık süresi uzadıkça arttığı bildirilmiştir (42). Atriyoventriküler ve intraventriküler bloklar dahil olmak üzere kardiyak iletim anormallikleri, AS'li hastalarda en sık görülen kardiyak komplikasyon olarak kabul edilmiştir (42). Önceki bireysel çalışmalar çelişkili sonuçlar gösterse de, yakın tarihli bir meta-analiz, AS'li hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler

olayların arttığı sonucuna varmıştır (43). AS'li hastalarda kardiyovasküler mortalite de artmaktadır (44).

Pulmoner tutulum: Akciğer parankiminin özellikle de apekslerin tutulumu, AS'nin iyi bilinen bir belirtisidir. İnflamasyonun sonucu kostovertebral eklemlerin füzyonu ve torasik omurganın ankilozundan kaynaklanan restriktif tip solunum bozukluğuna yol açabilir (45). Pulmoner fibroz varlığında sigara içmek AS'de spontan pnömotoraks riskini artırabilir (46). AS hastalarında obstrüktif uyku apnesi prevalansı, vücut kitle indeksi (VKİ) ile bağımsız olarak genel popülasyona kıyasla daha yüksek gibi görünmektedir. AS'li hastalarda obstrüktif uyku apnesinin olası nedenleri arasında temporomandibular eklem tutulumu ve orofaringeal hava yolunun kısıtlanmasına yol açan servikal lordoz kaybı yer alır.

Renal tutulum: AS'de böbrek tutulumu, sekonder amiloidoz (AA tipi), NSAİİ nefropatisi ve immünglobulin A (IgA) nefropatisi ile ilişkili olabilir. Amiloidoz, tarihsel olarak AS'de böbrek tutulumunun en yaygın nedeni olmuştur (47). AS'de renal amiloidoz genellikle uzun süredir tedavi edilmemiş inflamatuvar hastalığın bir komplikasyonudur ve yüksek hastalık aktivitesi, periferik eklem tutulumu, hipergamaglobulinemi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile ilişkilidir. AS'li hastalarda IgA nefropatisinin hastalık spektrumunun bir parçası olduğu ve ortak bir patojenik mekanizmayı gösterebileceği öne sürülmüştür (47). NSAİİ nefrotoksitesisi, nefrotik düzeyde proteinüri veya akut böbrek yetmezliği ile birlikte interstisyel nefrit ile sonuçlanabilir. Bu belirtiler genellikle yaşlı bireylerde uzun süreli NSAİİ tedavisi ile görülür ve NSAİİ'nin kesilmesiyle geri dönüşümlü gibi görünmektedir (47).

Osteoporoz: AS'li hastalarda inflamasyon ve azalmış hareketlilik osteoporoz gelişmesine yol açabilmektedir. Radyografik olmayan axSpA'lı hastalarda da belirgin şekilde azalmış lomber omurga kemik mineral yoğunluğu (KMY)'si bulunmuştur (48). AS'de KMY'deki azalmalar, hastalığın geç dönemlerinde daha güvenilir bir ölçüm olabilen Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri [Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)] ile femur boynunda da görülebilir (49). Güncel Amerika Romatoloji Birliği [American College of Rheumatology (ACR)], Spondiloartrit Araştırma ve Tedavi Ağı [Spondyloarthritis Research and

Treatment Network (SPARTAN)] ve Amerika Spondilit Derneği [Spondylitis Association of America (SAA)] AS tanılı tüm hastaları yüksek kalite olmaksızın kanıta dayanlı tekniklerle; rutin anteroposterior lomber ve kalça DEXA ile tarama önermektedir (50).

Spondilitli hastalarda KMY ölçümü, spinal ossifikasyondan kaynaklanan yanlış artışlarla karmaşık hale gelir ve bu durum bazılarının hastalarda KMY ölçümleri için standart DEXA yerine kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanımını önermesine yol açmıştır (51). Osteoporozun hastalık aktivitesi (52), daha ileri yaş, daha uzun hastalık süresi, sınırlı metroloji, kalça tutulumu ve düşük VKİ ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (49). Histolojik incelemelerde osteoklast-osteoblast dengesizliği görülmektedir. Ayrıca AS'de vitamin D reseptör geninin, KMY farklılıkları, kemik metabolizması ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayabileceği gösterilmiştir (52). TNF inhibitörleri ile tedavinin KMY'yi arttırdığı gösterilmiştir, ancak bu artışın kemik kalitesinde bir iyileşme sağladığı net değildir.

Spondilodiskit ve spinal fraktürler: AS'nin nadir fakat iyi bilinen bir komplikasyonu, Anderson lezyonu olarak da adlandırılan yıkıcı bir diskovertebral lezyon olan spondilodiskittir. Spondilodiskit genellikle AS'nin ileri evresinde, hastalık aktivitesi, mekanik faktörler veya travma ile ilişkili olabilen inflamatuvar bir lezyon şeklinde ortaya çıkar. Tipik olarak, bu lezyonlar bazen çok seviyeli tutulumla birlikte torasik ve lomber omurgada daha yaygındır (53), ancak servikal spondilodiskit de bildirilmiştir (54). Spondilodiskit asemptomatik olabilir ve rutin radyografik muayenede saptanabilir. En sık görülen belirtileri etkilenen diske lokalize ağrı ve hassasiyettir (53). Tüberküloz gibi enfeksiyonlar radyografik olarak AS ile ilişkili spondilodiskit ile benzer görünebilir.

Omurga rijiditesi ve osteoporoz nedeniyle AS'li hastalar için düşük enerjili düşmeler bile omurga kırığına yol açabilir (55). AS'li hastalarda vertebra kırıklarının %80'inden fazlası asemptomatiktir (56). AS'li hastalar, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık beş kat daha fazla omurga kırığı geçirme olasılığına sahiptir ve tahmini prevalansı %4 ile %18'dir (56). Omurga fraktürü riski, yaş, hastalık süresi, ve düşük KMY (özellikle femur boynu ve total kalçada) ile artar

(56). Ankiloze omurganın en zayıf noktası olan disk aralığındaki kırıklar en yaygın olanıdır ve servikal omurga en sık etkilenen bölgedir ve bunu torakolomber bileşke izler (57). En sık hiperekstansiyon yaralanmaları şeklinde oluşur (58). Kırıklar, omuriliğin yaralanmasıyla komplike olabilir ve hafif duyu kaybından kuadriplejiye kadar değişebilen skalada semptom verebilir (59).

Atlantoaksial subluksasyon: Spontan atlantoaksiyel subluksasyon, spinal kord kompresyonu belirtileri ile prezente olan veya olmayan AS'li hastaların yaklaşık %2'sini etkileyen iyi bilinen bir komplikasyondur (60). Bir çalışmada, AS kohortlarında asemptomatik atlantoaksiyel subluksasyon prevalansı %14 olarak bulunmuştur (61). Atlantoaksiyel subluksasyonun nedenleri, periodontal proliferatif pannus tarafından transvers ligament hasarı, anterior ve posterior longitudinal ligamanların kemikleşme sekelleri, ilişkili inflamatuvar lezyonlar ve fiziksel stresler (dorsal omurganın kifozu ve C1-C2 seviyesinde başın ağırlığı) dahil olmak üzere çok faktörlü olabilir (60). AS'de atlantoaksiyel subluksasyon için resmi bir tarama kılavuzu yoktur, ancak bir hasta özellikle uzun süredir devam eden hastalık durumunda yeni boyun ağrısından şikayet ettiğinde ve perioperatif dönemde fleksiyon-ekstansiyon radyografileri çekilmesi önerilir.

Nörolojik bulgular: AS'li hastalarda nörolojik tutulum çoğunlukla omurga kırığı, atlantoaksiyel subluksasyon veya kauda ekuina sendromu ile ilişkilidir.

AS'deki kauda ekuina sendromu, genellikle hastalık artık aktif olmadığına, hastalığın geç bir belirtisi olma eğilimindedir (62). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, posterior faset eklemlerin inflamasyonunun neden olduğu araknoidit, teka kesesi içinde yapışıklıklara yol açar ve oluşan subaraknoid kistler patofizyolojik bir temel oluşturur. Kauda ekuina sendromunda nörolojik bulguların prevalansı yüksektir ve sfinkter disfonksiyonuna ilerlemeden önce duyusal, motor veya refleks kaybı ile kendini gösterir (63). Hastaların yaklaşık yarısında rektumda veya alt ekstremitelerde muhtemelen nörojenik kaynaklı ağrı vardır (62).

2.1.5 Fizik Muayene Bulguları

Yerleşik AS hastalarında temel fizik muayene bulgusu omurga hareketliliğinde kayıptır. Bu bulgu hastalığın erken dönemlerinde ve radyografik olmayan formda görülmeyebilir. Lomber fleksiyonda, göğüs ekspansiyonu ve servikal rotasyonda kısıtlanma görülebilir. En erken sınırlama lomber lateral fleksiyonda görülür (6).

Muayenede, sakroiliit ve spondilit ile uyumlu değişiklikler saptanabilir. Sakroiliak (Sİ) eklem ağrısı aynı zamanda doğrudan baskı ile ortaya çıkabilir; ancak bu bulgunun duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur ve klinik değerlendirmenin bir parçası olarak önerilmez (6). Schober testinde lomber omurga fleksiyonunda azalma aranır ve L5-S1 birleşim bölgesinden 10 cm ventrale dik pozisyonda işaret konulur. Tam fleksiyonda bu iki noktanın arasının en az 14 cm olması beklenir. Bir başka lomber esneklik ölçüsü lomber lateral fleksiyon derecesidir. Burada hasta topuklarını ve sırtını duvara yaslayarak durur. Dizler ekstansiyondadır. Hastanın orta parmak ucu ile zemin arasındaki mesafe ölçülür. Hasta daha sonra dizlerini bükmeden veya topuklarını kaldırmadan sırtını duvara yaslayarak yana doğru eğilir. İkinci bir ölçüm yapılır ve ikisi arasındaki fark her iki tarafa da kaydedilir. Sol ve sağ değerlerin ortalaması nihai sonucu verir. Normal bir değer 10 cm'den fazladır. Bu ölçüm AS'de değişime karşı en büyük duyarlıktadır ve daha erken anormaldir (64).

Lomber lordoz kaybolabilir, kalçalarda atrofi olabilir, abartılı kifoz görülebilir, boyun öne eğilebilir. Kalçalarda ve dizlerde ortaya çıkan fleksiyon kontraktürleri, hastalığın ilerleyen dönemlerinde önemli morbidite ve sakatlık nedeni olabilir (6).

Maksimal inspirasyon ile göğüs duvarı ekspansiyonu ve ardından tam ekspirasyonda göğüs duvarının çevresinin farkı, erkeklerde dördüncü interkostal boşlukta veya kadınlarda xiphisternumda bir mezura ile ölçülür. Popülasyon düzeyindeki verilere dayalı olarak bir yetişkinde normal göğüs genişlemesi olarak 2,2 cm'lik artış beklenir ancak bu obez popülasyona genellenemez (65).

Kifoz değerlendirmesinde oksiput-duvar mesafesini ölçmek için, hasta topuklar ve kalçalar duvara değecek şekilde ve dizleri düz olacak şekilde ayakta durur. Hastaya çenesini normal pozisyonda tutarken başını ne kadar geriye hareket ettirebileceği sorulur. Oksiputun arka konveksliği ile duvar arasındaki mesafe en yakın 0.1 cm olarak ölçölür. İki denemeden daha iyisi kaydedilir. Sıfırdan büyük herhangi bir değer anormal olarak kabul edilir, ancak bu 50 yaşımdan büyük erkek hastalarda doğru olmayabilir. Tragus-duvar mesafesi de bir kifoz ölçüsüdür ve kompozit Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) 'nin bir parçası olarak kullanılır, ancak bireyler arasında tragus lokasyonundaki farklılıklar nedeniyle sorunludur (65).

Nadiren, kauda ekuina sendromu veya atlantoaksiyel subluksasyondan kaynaklanan miyelopati, AS'nin prezentasyonunu komplike hale getirebilir ve fizik muayenede bulgu verebilir. Yerleşmiş AS'li bir hastada posterior spinöz proses üzerinde perküsyon hassasiyeti ile birlikte ani başlangıçlı sırt ağrısı (küçük bir travmadan sonra veya travma olmadan), nadiren bir omur gövdesi içinden geçen ve nörolojik olarak stabil olmayan bir kırığı gösterebilir. Bu, kauda ekuina sendromu ve servikal miyelopati ile birlikte tıbbi bir acil durumdur ve acil ek tanı testleri gerektirir.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

AS için yapılan laboratuvar testleri genellikle yüksek akut faz reaktanlarını ortaya çıkarır, ancak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin mı yoksa C-reaktif protein (CRP)'nin mi daha doğru olduğuna ilişkin veri yoktur (66). AS'deki hastalık aktivitesi ile ESH ve CRP seviyesinin korelasyonuna ilişkin veriler çelişkili sonuçlar vermektedir. Normal bir ESR veya CRP seviyesi, klinik olarak aktif axSpA varlığını dışlamaz. Genel olarak, aksiyel hastalığı olanlardan ziyade periferik eklem tutulumu olan veya İBH'si olan axSpA hastalarının yüksek ESH ve CRP seviyelerine sahip olma eğiliminde olduğu düşünölmektedir. Ek olarak, erkekler kadınlardan daha yüksek CRP seviyelerine sahip olma eğilimindedir (67). Çalışmalar, yüksek CRP'nin, radyografilerde artan hasar (68) ve sakroiliak Manyetik Rezonans Görüntöleme (MRG)'de iltihaplanma belirtileriyle ilişkili

olduğunu göstermektedir (69). Nr-axSpA'lı hastalar, AS'ye kıyasla ortalama olarak daha düşük akut faz reaktan seviyelerine sahiptir (11).

Aktif AS'li hastalar sıklıkla anemik olabilir, ancak aneminin kronik hastalık anemisi ve demir eksikliğinin bir kombinasyonundan kaynaklanabileceğini bilmek önemlidir. Demir eksikliği, NSAİİ kullanımından kaynaklanan gastrit, İBH'ye bağlı kolit, mikroskobik kolit veya kollajenöz kolitten kaynaklanabilir. Bazen peptik ülser hastalığı, duodenit veya çölyak hastalığı gibi eşlik eden durumlar anemiye komplike edebilir.

Daha şiddetli hastalıkta, alkalen fosfataz seviyesi yükselebilir, ancak bu kemiğe özgü formu yansıtır. Yüksek serum IgA seviyeleri yaygın olabilir (10). AS'li hastalarda yüksek serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri bulunmuştur.

Klinik veya subklinik bağırsak iltihabı olan hastalarda fekal kalprotektin (bağırsak iltihabı için bir belirteç olarak ölçülen nötrofillerde bulunan bir protein) yükselmesi görülebilir (70). Osteokalsin (osteoblastlar tarafından yapılan bir protein)'in, AS'li hastaların serumunda yükseldiğinde sindesmotit oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Wnt-3a AS'de kötüleşen radyografik ve mobilite ölçümleri ile ilişkilendirilmiştir (72).

HLA-B27'yi test etmenin rolü kompleks ve tartışmalıdır. Bir hasta hastalık açısından değerlendirilirken HLA-B27'nin varlığı hastalık olasılığını önemli ölçüde artırır. Hastalığı ekarte etmek için kullanılamaz ve çoğu HLA-B27 taşıyıcısı hastalık geliştirmeyecektir, bu nedenle bu test yalnızca klinik şüphe varsa düşünülmelidir. İnflamatuvar bel hastalığı olan çocuklar ekstraaksiyel hastalık ile başvurabileceğinden, HLA-B27 testinin faydası daha fazla olabilir. HLA-B27 pozitif bireyler daha erken saptanmasına rağmen, üveitteki artış dışında HLA-B27 negatif bireylerle aynı belirtilere sahiptirler (73).

2.1.7 Tanı Kriterleri

Önerilen tanı algoritmaları olmasına rağmen AS için tanı kriterleri yoktur. 1961'de formüle edilen Roma kriterleri, AS'yi sınıflandırmak için geliştirilen ilk kriterler grubuydu. Bu kriterler değiştirilerek New York kriterleri ve nihayetinde 1984'te Modifiye New York kriterleri geliştirildi. Buna göre, bir klinik kriter ve radyolojik kriter yerine getirilirse hasta kesin AS'ye sahip olarak sınıflandırılabilir. Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter varlığında ise olası AS olarak sınıflandırılır (74).

Tablo 2.2: Modifiye New York kriterleri

Klinik Kriterler

>3 aydır var olan, egzersiz ile düzeliş ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluk
Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı
Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinse göre normal değerlere göre limitasyon

Radyolojik Kriterler

Evre 2-4 bilateral sakroileit
Evre 3-4 unilateral sakroileit

Uzun yıllar modifiye New York kriterleri AS'nin hem sınıflandırılması hem de teşhisi için en yaygın kullanılan kriterlerdi. Bununla birlikte, modifiye New York kriterlerinin bir gereği olan düz radyografilerde kesin radyografik sakroiliitin nispeten geç ortaya çıkması nedeniyle, İBA'nın başlangıcından kesin AS tanısı konana kadar ortalama 6 ila 8 yıl sürer (75).

Klinik çalışmalarda ve diğer araştırma çalışmalarında axSpA hastalarını sınıflandırma için, Uluslararası SpondiloArtrit Çalışma Grubu (ASAS) kriterler belirlemiştir (6). ASAS sınıflandırma kriterleri, nr-axSpA'dan AS'ye kadar ağırlıklı olarak aksiyel belirtilere sahip tüm SpA hastalarını kapsar. ASAS sınıflandırma kriterlerine göre, kronik bel ağrısı olan ve başlangıç yaşı 45 yaşından önce olan bir hastada, görüntülemelerde (radyografiler veya MRI taramaları) sakroiliit mevcutsa ve en az bir ek SpA özelliği varsa veya görüntülemelerde sakroiliit yokluğunda, HLA-B27 pozitifliği ve en az iki ek SpA özelliği mevcutsa axSpA'lı olarak sınıflandırılabilir.

Tablo 2.3: Aksiyel SpA için ASAS kriterleri

Bel ağrı süresi >3 ay olan ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda, HLA B27 + $\geq$ 2 SpA bulgusu veya Görüntülemede sakroiliit + $\geq$ 1 SpA bulgusu	
Görüntülemede Sakroiliit	SpA Bulguları
MRG’de aktif inflamasyon Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit	İnflamatuvar bel ağrısı Artrit Entezit Daktilit Psöriazis Üveit İnflamatuvar barsak hastalığı NSAİİ’ye yi yanıt Artmış CRP HLA-B27 (+) Aile öyküsü

SpA: Spondiloartropati, ASAS: Assessment of SpondyloArthropathy International Society, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç, CRP: C-Reaktif Protein

2.1.8 Radyolojik Bulgular

Görüntüleme, şüpheli inflamatuvar bel hastalığı olan hastalar için değerlendirmenin önemli bir parçasıdır ve ilk değerlendirmede endikedir. Özellikle ayırıcı tanıları dışlamak ve tanıya sahip bireylere müdahale için bir temel olarak kullanılır.

Sakroiliit, abakteriyel spondilit, spondilodiskit ve spondiloartrit aksiyel iskeletteki başlıca inflamatuvar belirtilerdir (76) ve vertebral kolonda sindesmofitler ve ankiloz olarak ortaya çıkan yeni kemik oluşumuna yol açabilir; AS hastalarının yaklaşık %15’i bir "bambu omurgası" geliştirir (77). Periferik belirtiler esas olarak kök eklemlerinde (kalçalarda ve omuzlarda), ayrıca topuk (aşıl tendonu, plantar fasya), diz (pes anserinus) ve dirsek (epikondil) gibi birçok enteziste görülür.

AS'li hastaların teşhisi, sınıflandırılması, hastalık aktivitesi ve yapısal hasarın değerlendirilmesi ve prognozu için farklı görüntüleme teknikleri önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinin potansiyel patolojileri tespit etme kapasiteleri birbirinden farklıdır. Aksiyel iskeletteki yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde halen geleneksel radyografiler altın standart olarak kabul edilmektedir (76).

AxSpA ve AS için mevcut sınıflandırma kriterlerinde yalnızca Sİ eklemdeki değişiklikler dikkate alınır. Bununla birlikte, bazı hastalar Sİ ekleminde patoloji olmadan spinal tutulum gösterebilir (76).

Yapısal değişikliklerin (radyografilerde sindesmofitlerin varlığı) ve Sİ eklemdeki inflamatuvar değişikliklerin derecesinin (MRG ve HLA B27 ile kombinasyon şeklinde) prognostik önemi iyi tanımlanmıştır (78). AS'de gözlenen Sİ eklem ve omurganın radyolojik özellikleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4: Ankilozan Spondilitte radyolojik özellikler

Sakroiliak Eklem	Omurga
Jukstaartiküler osteopeni	Vertebra cisimlerinde kareleşme
Skleroz	Vertebra köşelerinde erozyonlar
Erozyon	Longitudinal ligament ve anulus
Ankiloz	fibrosusun ossifikasyonu
İskial tuberosit, İliak krest veya trokanter major'a ligamentöz bağlantıların ossifikasyonu	Sindesmofitler
	Jukstaartiküler kemik iliği ödemi
	İntervertebral disk kalsifikasyonu
	Psödoartroz

Standart radyografiler

a. Sakroiliak eklem

AS olduğundan şüphelenilen bir hastaya ilk yaklaşımda, Sİ eklemdeki yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde altın standarttır. İnflamatuvar bel hastalığının bazı taklitlerini dışlamada çok faydalı olmasına rağmen, erken inflamatuvar bel

hastalığı için bir tarama prosedürü olarak duyarsızdır (79). Çünkü radyograflerin inflamatuvar değişikliklerin kanıtını göstermesi on yıl kadar sürebilir. Sİ eklemden erken dönemde görülen değişiklikler, özellikle küçük erozyonlar, eklem boşluğu genişlemesi ve jukstaartiküler osteopeni, radyografik olarak belirsizdir. Hastalık ilerledikçe, özellikle eklem füzyonu oldukça, Sİ eklemden bulgular giderek daha karakteristik hale gelir.

Klinik uygulamada Sİ eklemden yapısal değişikliklerin nicelleştirilmesi için kullanılan yöntem (80), AS sınıflandırması için modifiye New York kriterlerinden türetilmiştir (74). Önemli olarak, bu değerlendirme için hastanın yaşının dikkate alınması gerekir, çünkü Sİ eklemden kemik değişiklikleri, osteoartritin bir sonucu olarak daha yaşlı popülasyonda sıklıkla bulunabilir.

Tablo 2.5: Sakroiliitin New York kriterlerine göre derecelendirilmesi

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

b. Omurga

Omurga tutulumu axSpA tanısı için klinik olarak ilişkili olabilir, ancak AS veya axSpA için hiçbir zaman sınıflandırma kriterlerinin bir parçası olmamıştır çünkü AS'li hastaların sadece %3 ile %5'inin Sİ ekleminde kesin yapısal değişiklikler olmadığı bildirilmiştir (81).

Genel olarak, spondilit sakroiliitten daha geç bir bulgudur (bazı kadınlarda istisnalar vardır) ve parlak köşeler, omurların karelenmesi ve osteopeni gibi erken bulgular belirsizdir. Daha sonra daha karakteristik olan sindesmofitler ve faset eklem füzyonu gelişir. Omurganın yapısal lezyonlarının gelişmesi için ne kadar

zamana ihtiyaç olduğu net olarak bilinmemektedir. AS'nin ilk 16 yılı içinde hastaların %50'den fazlasında kemik değişiklikleri olduğu bildirilmiştir (82).

Ayrıca, genel bir kural olarak, düz radyografiler hastalığın aktif olup olmadığını ayırt etme yeteneğine sahip değildir, ancak periartiküler osteopeni ile eroziv lezyonlar ve aktif entezitin radyografik kanıtları tipik olarak aktif inflamatuvar hastalığın belirtileri olarak kabul edilir. Bununla birlikte, konvansiyonel radyografiler, yapısal spinal değişikliklerin değerlendirilmesi ve miktarının belirlenmesi için altın standarttır. Vertebra gövdelerindeki osteodestrüktif (erozyon) ve osteoproliferatif (entezofit, vertebral kareleşme, intervertebral disk kalsifikasyonu, sindesmofit, kemik köprüleşmeler, vertebral ankiloz) süreçlerin görüntülenmesi, hastalığın seyrini ve hali hazırda meydana gelen hasarı değerlendirmek için yararlıdır.

Omurgadaki radyolojik değişiklik için puanlama yöntemleri son zamanlarda geliştirilmiştir. Şu anda en iyi ve en yaygın kullanılan yöntem, en yüksek güvenilirliğe ve değişime karşı en iyi duyarlılığa sahip olan modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score [modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru (mSASSS) (83)] gibi görünmektedir (84).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Eroziv hastalığı ayırt etmede düz radyografilerden önemli ölçüde daha iyidir. Özellikle yapısal değişikliklerin yokluğunun belgelenmesi gerektiğinde yararlıdır. Bununla birlikte, çok fazla radyasyon içerirler. Bu nedenle günlük pratikte bel ağrısı ve SpA şüphesinin değerlendirilmesinde BT önerilmemektedir. Yalnızca MRG ile tanımlanamayan düz filmlerdeki herhangi bir iskelet anormalliğini netleştirmek için gerektiğinde kullanılmalıdırlar.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

a. Sakroiliak eklemden akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar:

MRG erken inflamatuvar hastalık için tercih edilen görüntüleme yöntemidir, çünkü erken lezyonlar için en hassas yöntemdir (85) ve aktif inflamatuvar

hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etme yeteneğine sahiptir (86). Sİ eklemlerin bitişiğindeki kemik iliği ödemi, osteitisin göstergesidir; en erken ve en tipik bulgudur (87). MRG tarafından tespit edilen sakroiliitin, konvansiyonel histoloji ve immünohistoloji ile ve bir dereceye kadar axSpA'nın klinik semptomları ile korele olduğu gösterilmiştir (88). MRG ayrıca kemik ve eklemlerdeki daha kronik yapısal değişiklikleri saptamak için de kullanılır. AS'li hastalardaki tipik yapısal değişiklikler periartiküler yağ birikimi, subkondral erozyonlar, skleroz ve kemik köprüleri veya ankilozdur.

Pozitif sakroiliak eklem MRG ASAS/OMERACT tanımlaması: Sİ eklem komşu kemik iliğinde hiperintens ve inflamatuvar sinyal tercihen periartiküler bölgede yer almalıdır. Bir MRG kesitinde birden fazla lezyon mevcut olduğunda kabul edilir; sadece bir lezyon varsa, bu en az iki ardışık dilimde mevcut olmalıdır (89).

MRG ile gösterilen Sİ eklemindeki yapısal değişiklikler mevcut ASAS sınıflandırma kriterlerine ve pozitif MRG tanımına dahil edilmese de, yağlı değişiklikler ve erozyonlar gibi lezyonların axSpA'da MRG'nin tanısal faydasına katkıda bulunabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (90). Bununla birlikte, MRG'nin kronik değişikliklerin teşhisini optimize etmek için radyografinin yerini alıp alamayacağı açık değildir.

AS'de inflamasyon belirtisi olarak kemik iliği ödeminin değerlendirilmesi için, Short Tau Inversion Recovery (STIR) kesiti, T2 yağ baskılı kesit ve intravenöz kontrast madde (gadolinium dietilentrüamin-pentaasetik asit) uygulamasından sonra T1 ağırlıklı kesit (T1/Gd-DTPA) ek yağ baskılama sekansları olsun veya olmasın önerilir (89). Günlük rutin için STIR kesiti genellikle yeterlidir çünkü yağ sinyalinin güçlü şekilde bastırılması çok iyi bir yağ-su kontrastı sağlar (91). Sinovit, kapsülit ve entezit gibi Sİ eklem çevresindeki yumuşak doku tutulumu, T1/Gd-DTPA sekansı kullanıldığında daha iyi saptanır. Bununla birlikte, bu tür değişikliklerin AS için spesifitesi düşük olarak kabul edilir ve gadolinium kullanımı daha pahalı ve zaman alıcıdır ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir, bu da bu tekniği günlük uygulama için daha az uygulanabilir hale getirir.

b. Omurgada akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar:

MRG aktif spinal lezyonların tanımlanması ve miktarının, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın olası bir öngörücüsü olarak kullanılabilir. AS'li hastalarda spinal MRG kullanıldığında tipik hastalık aktivitesi bulguları spondilit, faset eklem iltihabı (abakteriyel) ve spondilodiskittir.

Spondilit, AS ile ilişkili kemik iliği ödeminin patognomonik bir işaretidir ve hastalığın spinal tutulumunun erken bir işareti olarak kabul edilmiştir. Annulus fibrosus ve longitudinal ligamanların anterior ligaman, vertebra gövdesi ve intervertebral disk ile birleştiği yerde aktif bir osteitis ve enteziti temsil eder. MRG kullanılırken, spondilit tipik olarak STIR veya T1/Gd-DTPA sekanslarında hiperintens bir sinyal olarak ve T1 ağırlıklı dizilerde karşılık gelen bir hipointens sinyal olarak görülür. Daha sonraki aşamalarda, patolojik sinyal, bir iyileşme sürecinin ve yağlı dejenerasyonun meydana geldiğinin bir işareti olarak tersine çevrilir, T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite ve STIR (veya T1/Gd-DTPA) sekanslarında hipointensite gösterir. Posterior vertebral kenarların AS'nin erken evrelerinde daha sık tutulduğuna dair kanıtlar vardır (92).

Abakteriyel spondilodiskit (Anderson lezyonu), genellikle iki bitişik vertebra gövdesinden birinde bir kemik iliği ödemi alanı ile çevrili, sınırlı bir hemisferik eroziv lezyon ile karakterizedir. İleri hastalık evrelerinde sklerozlu alanlar olarak yalnızca spondilodiskitin sonuçlarının görülebildiği geleneksel radyografilerin aksine, MRG bu tür değişiklikleri erken evrelerde tespit edebilmektedir (93).

Pozitif omurga MRG ASAS/OMERACT tanımlaması: Üç veya daha fazla vertebral köşede anteroposterior spondilit kanıtının yüksek oranda axSpA'yı düşündürdüğü kabul edilir (94).

Kronik değişikliklerle ilgili olarak, birkaç vertebra köşesindeki yağ dejenerasyonu da axSpA'nın göstergesi olabilir. Vertebral köşelerde yağ birikiminin saptanması, özellikle birkaç bölgede mevcutsa, özellikle genç hastalarda axSpA olasılığını artırır ve ayrıca etkilenen vertebral kenarlarda gelecekteki radyografik ilerleme ile ilişkilidir (95).

2.1.9 Değerlendirme ve İzlem

Klinik deneyler ve günlük klinik uygulamalarda belirli tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için, tedavi sırasında iyileşmenin ölçülmesine yönelik araçlara ihtiyaç vardır. AS'de hastalık aktivitesi, yapısal hasar, fonksiyonel bozulma ve yaşam kalitesini değerlendirmek için bir dizi ölçüt (Tablo 2.6) geliştirilmiştir ve bu ölçütler kapsamlı bir şekilde valide edilmiştir.

Tablo 2.6: Ankilozan Spondilitte hastalık ölçütleri

Hastalık Aktivitesi
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)
Patient and physician global assessments
Fonksiyon
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)
Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S)
Fizik Muayene
Göğüs ekspansiyonu
Modifiye Schober Testi
Oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi
İntermalleolar mesafe
Yana eğilme
Servikal rotasyon
Bath Ankylosing Spondylitis Metrometry Index (BASMI)
Yaşam Kalitesi ve Sağlık Durumu
Medical Outcome Study Short Form-36 (MOS-SF-36)
Ankylosing Spondylitis Quality of Life Index (ASQoL)
ASAS Health Index (ASAS HI)

BASDAI'nin klinik uygulamada uygulanması kolaydır, çünkü laboratuvar testi gerektirmez, ancak CRP veya ESH'yi içeren ASDAS değişime daha duyarlıdır (96).

2.1.10 Ayırıcı Tanı

Sİ eklemde ve spinal yapılarda kemik iliği ödemi axSpA'nın spesifik bir özelliği değildir ve başka hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Sİ eklemdeki aktif değişikliklerin en önemli ayırıcı tanıları septik sakroiliit, osteitis kondensans ilii ve pelvik kırıklardır. Kronik değişiklikler için en önemli ayırıcı tanı, yaygın skleroz veya yapısal değişikliklerle ortaya çıkan dejeneratif durumlardır. Ana ayırıcı tanı kriteri, enfeksiyonun anatomik sınırları geçmesidir, böylece iliopsoas kası da dahil olmak üzere proksimal parasakroiliak yapılar infiltre edilebilir. Kırıklar esas olarak yetersizlik kırıkları olarak görülür ve sakroiliit için görülene benzer olabilen bir kemik iliği ödemi ile karakterize edilir. Özellikle Sİ eklemde iliak tarafında yaygın sklerozun MRG bulgusu da yanıltıcı olabilir. Osteitis kondensans ilii, üçgen şekilli skleroz ile karakterizedir, özellikle hamilelikten sonra kadınlarda bulunur; nadiren erkeklerde de ortaya çıkabilir. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozunda (DISH, Forestier hastalığı) tipik bulgular, skleroz, eklem kapsülünün ossifikasyonu ve kemik köprüler dahil olmak üzere düzensiz şekilli bir Sİ eklemidir. Bu bulguların birçoğunu axSpA'dan ayırt etmek zor olabilir. Ancak bu tür değişiklikler genellikle genç hastalarda görülmez.

Spinal tutulumda en önemli ayırıcı tanılar dejeneratif değişiklikler, kan damarları ve hemanjiyom, kırıklar, bakteriyel inflamasyon ve diğer durumların neden olduğu hiperproliferatif değişikliklerdir. Dejeneratif değişiklikler, radyografilerde yatay yönde büyüyen osteofitler (spondilofitler) olarak görülür (77). MRG'deki en tipik dejeneratif değişiklikler, kronik bel ağrısı ile ilişkili her yaştan hastada sık görülen bir bulgu olan eroziv osteokondroz veya Modic lezyonlarıdır. Bu lezyonlar, disk yüksekliğinde azalmanın eşlik ettiği vertebral uç plağın kemik iliği ödemi ile tanınır. Benzer şekilde, çocuklukta başlayan Scheuermann hastalığı, vertebra uç plakalarının üst veya alt kısmındaki düzensizlikler ve genellikle yetişkinlikten önce fark edilmeyen vertebra yüzeyindeki eroziv değişiklikler ile karakterizedir. DISH; sıklıkla anterior longitudinal ligamentin uzunluğunu aşan dev osteofitlerle karakterizedir. Kan damarları STIR sekansında hiperintens sinyaller ve T1 ağırlıklı MRG sekanslarında hipointens sinyaller olarak görülür ve esas olarak vertebra gövdesinin arka

kısımında görülürler. Hemanjiom, tipik olarak vertebra gövdesi içinde yer alan kan damarlarının genişlemesi olarak tanımlanır. MRG görünümü inflamatuvar kemik iliği ödeme benzese de, fizyolojik anormallikleri temsil eder ve inflamatuvar değişiklikleri temsil etmez. Buna karşılık, bakteriyel spondilodiskit için tipik olan hiperintens sinyalin çevre yumuşak dokuya yayılması ve böylece anatomik sınırların aşılmasıdır. Non-displase kırıklar AS hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğu nedeniyle, konvansiyonel radyografilerle gösterilemez. Fraktürler MRG’de T1/Gd-DTPA veya STIR sekanslarında hiperintens sinyal (97) ve T1 ağırlıklı dizilerde hipointens sinyal ile karakterize edilirler (98).

2.1.11 Prognoz

AS kronik bir durum olmasına rağmen değişken seyirli olabilir. Kötü prognostik faktörler arasında kalça tutulumu yer alır ve progresyon riskleri arasında inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi, sigara kullanımı ve omurgada sindesmofitlerle birlikte radyografik hasar yer alır (99).

Genel popülasyona kıyasla AS’li hastalarda sağkalım azalabilir, ve AS’de en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (100). Hastanede yatan AS hastalarına ilişkin araştırmalar, hastaların en sık enfeksiyon, servikal omurga kırıkları, solunum yolu hastalığı ve kanserden öldüğünü göstermektedir (55). Mortalite riski, CRP ile ölçüldüğü üzere, inflamasyon yükü ile ilişkili görünmektedir (101).

2.1.12 Tedavi

Kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan AS’nin henüz kesin bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanmakta olan tedaviler, eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesi, en iyi fonksiyonel kapasitenin sürdürülmesi ve omurga dışı ve eklem dışı komorbiditelerin (üveit, aort kapağı yetmezliği gibi) en aza indirgenmesini amaçlar. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutar ve ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

Nonfarmakolojik Tedavi

Fizik tedavi, uzun süre AS'nin yönetiminde en önemli stratejiydi ve en önemli farmakolojik olmayan yaklaşım olmaya devam etmektedir. Fizik tedavi ile öncelikle omurga hareketliliğinin kısıtlanması ve sakatlık gelişimini önlemek veya yavaşlatmak ve ağrı ve sertlik semptomlarını iyileştirmek amaçlanır.

Önlenmesi gereken ana uzun vadeli sonuç, omurganın fleksiyon deformitesi olduğundan, egzersizler omurganın ekstansiyon ve rotasyonuna odaklanır (102). Hastalar yüzme, bisiklete binme gibi orta dereceli spor aktivitelerine katılmaya teşvik edilmelidir. Hidroterapi, hareketin en üst düzeye çıkarılabileceği uygun ortamın sağlanmasında ek fayda sağlayabilir.

AS tedavisinde pulsed kısa dalga, lokal ultrason tedavisi, lokal sıcak veya soğuk tedavisi ve transkutanöz sinir stimülasyonu gibi diğer spesifik fizyoterapi müdahaleleri kullanılır, ancak bunların ek potansiyel değerleri tam olarak belirlenmemiştir.

Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler, AS için farmakolojik tedavinin temel taşı olarak kabul edilir. AS tedavisinde kullanılan ilk NSAİİ'ler, kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen fenilbutazon ve indometasindir. Daha sonra diklofenak, naproksen, ibuprofen, piroksikam, meloksikam, ketoprofen ve aseklofenak da dahil olmak üzere pek çok diğerinin etkili olduğu gösterilmiştir (103). Daha yakın zamanlarda, siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörleri selekoksib ve etorikoksibin de AS'yi tedavi etme etkinliği gösterilmiştir. NSAİİ tedavisine iyi bir yanıt, AS'ye atfedilebilen kronik bel ağrısını diğer nedenlerden ayırt etmek için yardımcı bir tanısal yaklaşım olarak kullanılabilir (104). Normalde, bir NSAİİ'nin optimal etkisine yaklaşık 2 hafta içinde ulaşılır, ancak bazen optimal dozu belirlemek için daha uzun bir tedavi süresi gereklidir. Bazı hastalarda, tüm günü kapsayacak şekilde tam bir doz gerekir, ancak sabah tutukluğu ve geceleri ağrı baskın semptomlarsa, uzun etkili bir gece dozu yeterli olabilir.

NSAİİ'lerin axSpA'nın uzun vadeli sonuçları üzerinde ek bir etkiye sahip olup olmayacağı ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışma, AS'li hastalarda fenilbutazonun uzun süreli ve sürekli kullanımından sonra spinal ossifikasyonda bir azalma olduğunu bildirmiştir (105). Selekoksisib ile sürekli ve lüzum halinde tedavi alan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada sürekli tedavi grubunda, isteğe bağlı gruba göre önemli ölçüde daha az radyografik progresyon bulunmuştur (106). Çalışmanın sonraki bir analizi, yalnızca akut faz reaktanları (CRP, ESR veya her ikisi) yüksek olan hastaların sürekli NSAİİ tedavisinden fayda sağladığını göstermiştir (107). Başka bir AS kohortunda, 2 yıllık bir süre boyunca daha yüksek kümülatif NSAİİ dozları ile tedavi edildiğinde, CRP'si yüksek olan hastalarda veya başlangıçta sindesmotitlerin varlığında radyografik ilerlemenin yavaşladığı doğrulandı (108). Bununla birlikte, NSAİİ olarak diklofenak ile başlayan yakın tarihli bir prospektif randomize çalışma, sürekli tedavinin (en az 75-150 mg/gün diklofenak) isteğe bağlı tedaviye kıyasla radyografik spinal ilerlemeyi geciktirdiğini doğrulayamadı (109). Bu farklılıklar, radyografik ilerlemede selekoksisib ve diklofenak arasındaki olası farklılıklar ile açıklanabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anda, axSpA'lı hastalar, semptomları yoksa uzun vadede değil, yalnızca semptomlarına göre NSAİİ'lerle tedavi edilmelidir.

Sürekli olarak non-selektif NSAİİ'lerle tedavi edilen hastaların yılda %1 ile %3'ünde ciddi gastrointestinal yan etkiler beklenebilir; COX-2 selektif inhibitörleri veya geleneksel NSAİİ'lerden biri tedavi için seçilirse, ciddi kardiyovasküler trombotik yan etkiler yılda %1 ile %2 oranında görülür. Bu yan etkiler doza bağımlıdır ve sırasıyla gastrointestinal veya kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda daha sık görülür (110).

Kortikosteroidler

Sistemik Kortikosteroidler

Hastalar orta dozda prednizolon (20-30 mg/gün) ile tedavi edilirse periferik artrit sıklıkla düzelir. Bazı kontrolsüz açık çalışmalar ve bir çift kör randomize çalışma, tedaviye dirençli AS'li hastalarda intravenöz (IV) pulsed

metilprednizolonun (1 g/gün 3 gün) kısa süreli iyi etkililiğini göstermiştir. Ancak genel olarak, sistemik kortikosteroidler axSpA'lı hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaz (102).

İntra-artiküler Kortikosteroidler

Sİ eklemlerine eklem içi kortikosteroid enjeksiyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle 40 mg triamsinolon enjekte edilir; iğnenin eklem içi konumlandırılması BT veya MRG ile yönlendirilmelidir. Semptomlarda bir iyileşme ve MRG ile tespit edildiği gibi inflamasyonda bir azalma 6 aya kadar ve bazen daha da uzun süre gösterilmiştir. Lokal kortikosteroid enjeksiyonları aynı şekilde periferik eklem belirtileri (102) ve entezit için önerilir (111).

Konvansiyonel Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (c-DMARD)

Genel olarak, konvansiyonel DMARD'ların axSpA'nın aksiyel belirtileri için kanıtlanmış hiçbir etkinliği yoktur ve periferik belirtiler için sınırlı etkinliği vardır.

Sülfosalazin

AxSpA tedavisi için en iyi araştırılmış DMARD'dır. Birkaç çalışma periferik artritli hastalarda sülfasalazin'in plaseboda daha yüksek etkililiğini göstermiştir. AS'nin aksiyel belirtilerinin tedavisi için sülfasalazin önerilmemektedir, ancak AS'li hastalarda periferik artrit için kullanılabilir (102). Normal olarak, tedavi başarısızlığının varsayılabilmesi için 4 aya kadar bir süre boyunca 3 g/gün'e yükseltilebilen 2 g/gün dozunda tedavi gereklidir.

Metotreksat

AS'li hastaların metotreksat ile plaseboya karşı 7.5 ile 10 mg/hafta dozunda ve 12 ile 24 haftalık tedavi süresinde tedavi edildiği üç randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların ikisinde metotreksat plaseboda üstün değildi. Üçüncü çalışmada, metotreksat ile tedavi edilen grupta eşzamanlı

periferik artritli hastaların yüksek bir yüzdesi, bazı sonuç değişkenlerinde daha iyi yanıt verdi. Her üç çalışmada da, alt gruplar, yalnızca aksiyel belirtileri olan hastalardaki etki ile ek periferik artritli olan hastalardaki etki arasında ayrım yapmak için çok küçüktü.

AS'de TNF inhibitörlerinin DMARD'larla birlikte kullanıldığında etkinliğini veya ilaçta kalımını artırıp artıramayacağına dair devam eden bir tartışma vardır. DMARD birlikte tedavisinin, TNF inhibitörlerine daha iyi retansiyon ile ilişkilendiren çalışmalar olduğu gibi bu sonucu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Bu nedenle, bu tür kombinasyon tedavisi önerilmemektedir (50).

Leflunamid

Aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalarda tercih edilebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmamıştır (112).

Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

Anti-Tümör Nekrozis Faktör- α Bloke Edici Ajanlar

TNF- α , monositler, makrofajlar ve aktive edilmiş T hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α ; IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin yanı sıra metalloproteinazlar ve prostaglandinlerin salınımını indükler, lenfositlerin aktivasyonunda ve osteoklastogeneze yer alır. Ayrıca TNF- α , endotelial yapışma moleküllerinin (örn., E-selektin, intraselüler adezyon molekülü-1 ve vasküler adezyon molekülü-1) ekspresyonunu indükler. Böylece TNF- α , inflamasyonda merkezi bir rol oynar.

AS tedavisinde kullanılan TNF-alfa blokerleri infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldür. TNF bloke edici ajanlar için 4 ila 8 yıl arasındaki uzun vadeli takip verilerinde iyi uzun vadeli etkinlik ve kabul edilebilir yan etkiler gösterilmiştir (113).

TNF blokerleri, klinik hastalık aktivite skorlarını, CRP seviyelerini ve MRG'de gösterildiği gibi subkondral kemik iliği inflamasyonunu düşürdüğü gibi,

daha önce geleneksel tedavide başarısız olan AS hastalarında iyi bir etkinlik göstermektedir (114).

Erken AS çalışmalarının analizine dayanarak, 10 yıldan kısa bir semptom süresinin, daha uzun bir hastalık süresine kıyasla TNF bloker tedavisine daha iyi bir yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). İyi bir tedavi yanıtının prediktörleri olarak kısa semptom süresi ile genç yaş arasında her zaman büyük bir örtüşme olmuştur (116). Hemen hemen tüm analizlerde iyi bir yanıtın ikinci belirleyicisi, yüksek bir CRP seviyesidir. Pozitif HLA-B27, MRG'de aktif osteit ve fonksiyonel durumun iyi olması, olumlu bir tedavi yanıtı ile tutarlı bir şekilde ilişkili değildir. Bu nedenle, daha genç yaşta, kısa hastalık süresi olan veya objektif inflamasyon belirtileri olan hastalar (yüksek CRP, MRG'deki aktif inflamasyondan daha iyi bir öngörücü gibi görünmektedir), TNF-bloker tedavisine özellikle iyi yanıt verir.

Tedavi Hedefi Olarak IL-23/IL-17 Yolu

IL-23 sitokini, IL-17 salgılayan T helper-17 hücrelerinin uyarılması için çok önemlidir. Otoimmünitenin hayvan modellerine dayanarak, IL-23/IL-17 yolunun patogeneizde çok önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak insanlarda IL-17'nin hücrel kaynağı net değildir. IL-17'yi selektif olarak bağlanarak nötralize eden secukinumab, TNF bloker tedavisinin başarısız olduğu veya başka nedenlerle kesildiği bir hasta alt grubunda da etkili bulunmuştur (117). Birinci TNF blokerine yanıt vermeyen hastalarda secukinumab tedavisinin etkililiği, ikinci bir TNF bloker tedavisinin etkililiği ile karşılaştırılmalıdır.

IL-17 inhibitörleri ile tedavi, şimdiye kadar axSpA'da, sedef hastalığı için tedavi edilen hastalarda görülene benzer şekilde, olumlu bir güvenlik profili göstermiştir. Ancak ilginç bir şekilde, IL-17 inhibitörleri Crohn hastalığında etkili değildir ve bu nedenle eşlik eden aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olan AS'li hastalarda verilmemelidir.

Cerrahi Tedavi

Kalça Replasmanı

Kalça artriti, axSpA'lı hastaların üçte biri kadarında, çoğunlukla hastalığın erken döneminde (ilk 10 yıl) ortaya çıkar ve hastalık yaşamın erken döneminde başlarsa daha sık görülür. AxSpA'lı tüm hastaların yaklaşık %5'inde total kalça replasmanı gerekli olabilir (102). AxSpA'lı hastalar normalde kalça protezi geçiren diğerlerinden daha genç olsa da, revizyon oranı daha yüksek değildir.

Gençler de dahil olmak üzere AS'li hastalarda total kalça replasmanının uzun vadeli sonucu iyidir ve şiddetli ağrı veya fonksiyon kaybı olanlarda bir seçenek olarak düşünülmelidir. ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) uzmanları bu tedaviyi yüksek düzeyde güvenle önerirler (102).

Omurga Cerrahisi

Hareket kısıtlılığı ve lokal ve sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak omurganın osteoporozu ile birlikte azalan esneklik, omurgayı bazen küçük travmalardan sonra bile fraktür ve dislokasyon dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlara duyarlı hale getirir. Spinal instabilite, şiddetli Anderson lezyonunun bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Ağrı ve nörolojik tutulum füzyon operasyonları için endikasyonlardır. Şiddetli bir kifotik deformite, postürü ve ileri görüşü iyileştirmeye yönelik ameliyatın bir endikasyonu olabilir. Nörolojik etkilenim gibi ciddi komplikasyonlar vakaların sadece %2 ile %4'ünde görülür. Atlantoaksiyel ve atlantookspital subluksasyon ve spinal stenoz cerrahi müdahale için diğer nedenler olabilir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2021 ve Mart 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji polikliniğine başvuran Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 04/10/2021 tarih ve 70904504/626 sayı ile onaylanmış olup hastalar Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi rehberliğinde asgari bilgilendirilmiş olur formu ile bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. En az 12 ay önce AS tanısı almış, 18 yaşından büyük hastalar
2. Aktif olarak çalışan, emekli olmuş veya AS nedeniyle işten alıkoyulan hastalar

Araştırma dışı bırakılma kriterleri:

1. AS'den bağımsız olarak çalışmayan hastalar
2. AS nedeniyle son bir yılda başka bir klinikte takibi olan hastalar
3. Malignite varlığı
4. Başka inflamatuvar romatizmal hastalık varlığı
5. Ciddi enfeksiyon varlığı

Hastaların klinik ve sosyo-demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu, yaşama ortamı, sosyoekonomik düzey, sosyal güvence, yapılan iş, iş ile ilgili fiziksel aktivite derecesi, ortalama haftalık çalışma süresi, AS nedeniyle iş değiştirme, hastalık süresi, mevcut hastalıkları, sigara ve ilaç kullanımı, aile öyküsü, CRP düzeyi (miligram/Litre cinsinden, mg/L), HLA-B27 pozitifliği, son bir yılda poliklinik başvuru sayısı) yüz yüze görüşmelerden ve medikal kayıtlardan kaydedildi. Çalışma durumu; çalışan veya çalışmayan olarak kayıt altına alınmış ve çalışanlar, iş türlerine göre bedensel veya masabaşı çalışanı olarak sınıflandırılmıştır. İşçi, esnaf, mağaza sahibi ve çiftçi bedensel iş; yönetici, finans ve iş yönetiminde ücretli çalışan, mühendis, taşıt sürücüsü, sanatçı, öğretmen, avukat ve sağlık çalışanı ise masa başı iş yapanlar olarak tanımlandı.

AS'li çalışanlara ayrıca istihdam geçmişleri, son bir yıldaki işgücü kaybı günleri, işten alıkoyma ve maluliyet nedeniyle emeklilikleri soruldu. Aktif olarak çalışmayan hastalara ayrıca istihdam öyküleri, işten alıkoyma ve engellilik nedeniyle emeklilikleri soruldu.

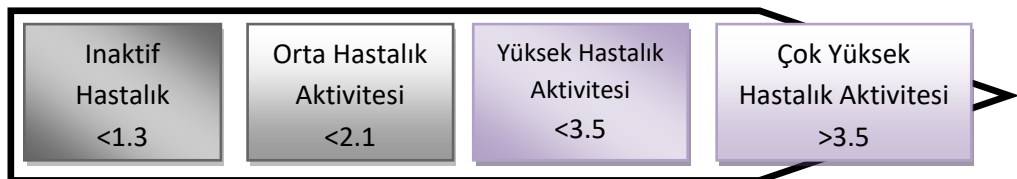
AS hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde BASDAI (EK-1) ve ASDAS-CRP ölçeği (EK-2) kullanıldı. BASDAI'de, AS'nin 5 ana belirtisi (yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı ve şişliği, lokal hassasiyet bölgeleri ve sabah tutukluğu) ile ilişkili 6 obje 10 santimetre (cm) vizüel analog skala ile sorgulandı ve hastalar bu sorulara 1-10 arası puan verdi. Sabah tutukluğu ile ilgili iki skorun ortalaması alındı ve ilk 4 sorunun toplamı, son iki sorunun ortalaması ile toplandı. Toplam 0-50 puan sonuçta 0-10 BASDAI skorunu elde etmek için 5'e bölündü. BASDAI değeri 4'ün altında olan hastalar inaktif, ≥ 4 olan hastalar aktif hastalığa sahip olarak değerlendirildi.

ASDAS-CRP ölçeğinde hastaya son bir haftadaki klinik semptomlarla ilgili dört soru (sırt ağrısı düzeyi, periferik ağrı ve şişlik düzeyi, sabah tutukluğu süresi, VAS hasta global) soruldu ve yatay 10 cm Vizüel Analog Skala (VAS) üzerinden cevaplama istendi. Bu anketin hastaya uygulandığı gün, rutin hastalık kontrolünde baktırdığı CRP düzeyi kayıt edildi. Elde edilen sonuçlar özel formülde yerlerine koyularak ASDAS-CRP skoru hesaplandı (Tablo 3.1). Elde edilen sonuç ASAS önerilerine göre değerlendirildi (Şekil 3.1).

Tablo 3.1: ASDAS-CRP hesaplama formülü

$$0.12 \times \text{Sırt ağrısı} + 0.06 \times \text{Sabah tutukluğu süresi} + 0.11 \times \text{Hastanın genel değerlendirmesi} + 0.07 \times \text{Periferik eklem ağrısı/şişliği} + 0.58 \times \text{Ln (CRP +1)}$$

(ASDAS: Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score, CRP:C-Reaktif Protein)



Şekil 3.1: ASDAS-CRP sonuç değerlendirmesi

Hastaların fonksiyonel kapasite değerlendirilmeleri BASFI (EK-3) kullanılarak yapıldı. Bu skorlamada, hastalara günlük yaşam aktivitelerinden 10 adet soru soruldu ve 10 cm yatay VAS ile bu aktiviteyi gerçekleştirirken ne kadar zorlandıkları sorgulandı. (0=normal fonksiyon, 10=en kötü fonksiyon) VAS üzerinde elde edilen skorlar toplanıp, ortalaması alındı ve bu skor BASFI skoru olarak kaydedildi.

Hastaların spinal ve kalça mobilitesi BASMI (EK-4) ile değerlendirildi. Lateral lomber fleksiyon ölçümünde hastalara topukları yerde, kalçalar duvara değecek, dizler ekstansiyonda, omuzlar geride ve kollar yanda olacak şekilde pozisyon verildi. Sağ el üçüncü parmak ucunun yere mesafesi ölçüldü. Daha sonra hastadan sol topuğunu/ayağını yerden kaldırmadan ve sağ dizini fleksiyona getirmeden eğilebildiği kadar sağ tarafa eğilmesi istendi ve ölçüm tekrarlandı. Dik pozisyonda elde edilen ölçümden yana eğilme ile elde edilen ölçüm çıkartıldı. Aynı manevra sol taraf için de tekrar edildi ve iki tarafın ortalaması alındı.

Tragus-duvar mesafesi ölçümünde yukarıda tariflenen başlangıç pozisyonu sürdürüldü. Baş nötral pozisyonda çene olabildiğince önde tutularak rijid bir cetvelle tragus ve duvar mesafesi her iki taraftan ölçüldü ve iki tarafın ortalaması alındı.

Lomber fleksiyon ölçümünde hasta dik pozisyonda dururken lumbosakral bileşkeye (venüz gamzesi seviyesine) işaret konuldu. 5 cm aşağısına ve 10 cm yukarısına işaretler konuldu. Hasta öne doğru, dizler düz kalacak şekilde, olabildiğince eğildiğinde bu iki nokta arasındaki mesafe ölçüldü ve mesafenin açılması hesaplandı.

İntermalleolar mesafe ölçümünde hastaya supin pozisyonunda dizler ekstansiyonda ve ayak düz ve yukarıyı işaret edecek şekilde pozisyon verildi. Hastadan bacaklarını açabildiği kadar açması istendi ve medial malleoller arası mesafe ölçüldü.

Servikal rotasyon ölçümünde hasta supin pozisyonda baş nötral pozisyondayken gonyometre alnın merkezine yerleştirildi. Hastadan omuzları sabit, boyun fleksiyonu veya lateral fleksiyonu yapmadan başını olabildiğince sağ

ve sol tarafa rotasyona getirmesi istendi. İki taraflı servikal rotasyon dereceleri ölçüldü ve ortalaması alındı. Ölçümlerden elde edilen değerler BASMI ölçütünde 0-10 arasında karşılık gelen skora işaretlendi. (0=hareket kısıtlılığı yok, 10=çok ciddi kısıtlılık) Her bir ölçümden elde edilen skorlar toplanıp, ortalaması alındı ve bu skor BASMI skoru olarak kaydedildi.

Hastaların yaşam kaliteleri ASQoL İndeksi (EK-5) ile değerlendirildi. ASQoL'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2013 yılında Duruöz ve ark. (118) tarafından rapor edilmiştir. ASQoL ölçeğinde hastalara günlük yaşam fonksiyonları, sosyal ilişkileri, ruhsal durumları ve hissettikleri ağrı şiddetini değerlendirmek için AS hastaları tarafından dile getirilmiş 18 ifade söylendi ve hastaların bu ifadelere evet-hayır yanıtları vermesi istendi. Tüm 'Evet' cevapları 1 puan olarak değerlendirildi ve toplandı. Ortaya çıkan sonuç ASQoL toplam puanı olarak kayıt edildi.

İş ile ilgili ölçütlerin değerlendirilmesi için WPAI-SpA (İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi- Spondiloartropati) (EK-6) ve AS-WIS (Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası) (EK-7) kullanıldı. WPAI-SpA, AS'nin son 7 gün içindeki iş ve günlük aktiviteler üzerine etkilerini değerlendiren ve 6 sorudan oluşan bir ankettir. Bu anket absenteeism (WPAI-1, işe devamsızlık), presenteeism (WPAI-2, iş verimliliğinin azalması), toplam iş üretkenliği kaybı (WPAI-3) ve günlük aktivitelerde bozulma (WPAI-4) olmak üzere dört parametreyi değerlendirir. Daha yüksek sonuç skorları daha fazla üretkenlik ve aktivite kaybı ile ilişkilidir. ASQoL'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2014 yılında Özcan ve ark. (119) tarafından rapor edilmiştir. WPAI-SpA anketinde hastaların 6 soruya verdiği cevaplar özel formülde yerlerine koyularak absenteeism, presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma hesaplandı (Tablo 3.2). Sonuç 100 ile çarpılarak % sonuç elde edildi.

Tablo 3.2: WPAI-SpA hesaplama formülü

Absenteeism: $Q2/(Q2+Q4)$

Presenteeism: $Q5/10$

Sağlık durumuna bağlı toplam iş üretkenliği kaybı: $Q2/(Q2+Q4) + ((1 - Q2/(Q2+Q4)) \times (Q5/10))$

Günlük aktivitelerde bozulma: $Q6/10$

(WPAI-SpA: İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi- Spondiloartropati Q:Question)

Daha uzun bir süre boyunca absenteeismi anlamak için hastalara son bir yılda AS nedeniyle kaçırdıkları iş günlerinin sayısı da soruldu.

AS-WIS, iş instabilitesini saptamak için kullanılır. Hastalığa spesifik 20 sorudan oluşan ve cevapların iş instabilitesi için düşük, orta ve yüksek riski belirlediği bir ankettir. (0=yok, 20=en yüksek risk) AS-WIS'in Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2015 yılında Küçükdeveci ve ark. (120) tarafından rapor edilmiştir. AS-WIS değerlendirmesinde hastalara AS hastaları tarafından dile getirilmiş iş ile ilgili 20 ifade söylendi ve hastaların bu ifadelere doğru-doğru değil yanıtları vermesi istendi. Tüm 'doğru' cevapları 1 puan olarak değerlendirildi ve toplandı. Ortaya çıkan sonuç AS-WIS toplam puanı olarak kayıt edildi. Toplam skor <11 iş instabilitesi için düşük risk, 11-18 orta risk ve 19-20 yüksek risk olarak değerlendirildi.

AS sağlık bakımı maliyet değerlendirmesinde direkt ve indirekt maliyetler hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvurduğu günden itibaren son bir yıl içindeki yatan hasta maliyeti, ayaktan hasta bakımı, medikasyon kullanımı, tetkik, fizyoterapi, AS ile ilişkili konsültasyonlar, günübirlik yatış maliyetleri (Anti-TNF kullanan hastalarına infüzyon uygulanması için yapılan yatış) hastane hasta takip sisteminden (Mia-Med) incelenerek direkt maliyetler olarak hesaplandı. İndirekt maliyet hesaplamasında işsizlik, işyerinde üretkenlik kaybı, hastalığa bağlı raporlu olunan gün ve erken emeklilik, yeni ev, araba, yürüme yardımcısı cihaz, ortopedik yatak, ortopedik ayakkabı gibi özel ekipmanlar, eve bakıcı, transport, konaklama maliyeti dikkate alındı. Üretkenlik kaybı ve işe

devamsızlık maliyet hesaplamasında gelir düzeyleri dikkate alındı ve human capital yaklaşımı kullanıldı. AS sağlık bakımı maliyet değerlendirmesinde direkt ve indirekt maliyetler hesaplandı. Çalışmamızda hesaplanan direkt ve indirekt maliyetler yıllık olarak ifade edilmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar arası Kruskal-Wallis t testi, üç veya daha fazla kategorili değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Mann-Whitney Analizi uygulanmıştır. Nicel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Pearson korelasyon analizi nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişki için ise Ki-kare veya Fisher Exact testleri yapılmıştır. Nicel ve dikotom tipteki bağımlı değişkenler üzerine bağımsız değişkenlerin etkilerinin olup olmadığını incelemek amacıyla, sırasıyla çok değişkenli adımsal basit doğrusal ve logistik regresyon (Stepwise Regression) yöntemleri kullanılmış ve etkisiz değişkenler ayıklanarak bağımlı değişkenler için önemli olan değişkenler belirlenmiştir. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji Polikliniğinde takip edilen ve Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. %85’i erkek, %15’i kadın olan hastaların yaş ortalaması 40.3 (± 10.13) olarak saptanmıştır. Hastaların sigara içme durumları sorgulandığında %45’i aktif içici, %16’sı eski içici ve %38’i hiç içmeyen olarak saptanmıştır. Sistemik özellikleri sorgulandığında %16’sında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi bir kardiyovasküler sistem hastalığı; %3’ünde diyabetes mellitus; %6’sında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı gibi bir solunum sistemi hastalığı; %6’sında inflamatuvar barsak hastalığı; %28’inde anterior üveit öyküsü; %2’sinde psöriazis ve %19’unda hiperlipidemi, hipotiroidi, kronik hepatit B virüsü taşıyıcılığı, depresyon gibi ek hastalık saptanmıştır. Hastaların %45’inde komorbidite saptanmazken; %33’ünde bir komorbidite, %16’sında iki komorbidite, %5’inde üç komorbidite ve %1’inde dört komorbidite saptanmıştır. Hastaların AS tedavisi için son 1 yılda aldıkları ilaçlar sorgulandığında %65’inin NSAİİ; %21’inin non steroid anti inflamatuvar topikal tedavi; %18’inin parasetamol; %5’inin glukokortikoid; %5’inin Sülfosalazin, Methotreksat, Leflunamid gibi konvansiyonel DMARD ve %85’inin anti-TNF tedavi aldığı saptanmıştır.

Anti-TNF reçete edilen kadın hastaların yüzdesi (%66.7) erkek hastalardan (%88.2) daha düşük saptanmıştır ($p=0.0310$).

Çalışmaya katılan AS tanılı hastaların son bir yılda kişi başı ortalama poliklinik başvuru sayısı 4.6 (± 2.24) bulunmuştur.

Tablo 4.1: AS hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Tüm Hastalar (N=100)
Yaş , ortalama (SS)	40.3 (10.13)
Cinsiyet: erkekler, n (%)	85 (85.0%)
Sigara İçme Durumu , n (%)	
Aktif içici	45 (45.0%)
Ex-smoker	16 (16,0%)
Non-smoker	38 (38,0%)
Sistemik Özellikler , n (%)	
Kardiyovasküler sistem hastalığı	16 (16.0%)
Diyabetes Mellitus	3 (3.0%)
Solunum sistemi hastalığı	6 (6.0%)
İnflamatuvar barsak hastalığı	6 (6.0%)
Anterior üveit	28 (28.0%)
Psöriazis	2 (2.0%)
Diğer	19 (19.0%)
Komorbidite sayısı , n (%)	
0	45 (45.0%)
1	33 (33.0%)
2	16(16.0%)
3	5 (5.0%)
4	1 (1.0%)
AS İçin kullanılan İlaçlar , n (%)	
NSAİİ	65 (65.0%)
Topikal Ajanlar	21 (21.0%)
Parasetamol	18 (18.0%)
Glukokortikoid	5 (5.0%)
Konvansiyonel DMARD	5 (5.0%)
Anti-TNF α	85 (85.0%)

(SS: Standart Sapma, DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, Anti-TNF α : Anti-Tümör Nekrozis Faktör Alfa)

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılarak çalışma durumları açısından Tablo 4.2’de karşılaştırılmıştır. Kadın hastaların %93.3’ü ve erkek hastaların %85.9’u aktif olarak çalışmakta olup çalışma oranları benzerdir ($p=0.42891$). Çalışmaya katılan tüm hastaların sosyal güvencesi olduğu ve kadınların %100’ünün de Sosyal Sigortalılar Kurumu (SGK)’ye bağlı iken erkeklerin %98.8’inin SGK’li, %1.2’sinin ise özel sigortalı olduğu gözlenmiştir. Kadın hastalarda AS nedenli iş değiştirme yüzdesi %0.0 iken erkek hastalarda %16.5 olduğu gözlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.0901$).

Tablo 4.2: Hastaların çalışma durumlarının cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		p- değeri
	Kadin (N=15)	Erkek (N=85)	
Çalışma Durumu, n (%)			0.42891
Çalışıyor	14 (93.3%)	73 (85.9%)	
Çalışmıyor	1 (6.7%)	12 (14.1%)	
Sosyal Güvence, n (%)			0.4117
Özel Sigorta	0 (0.0%)	1 (1.2%)	
SGK	15 (100.0%)	84 (98.8%)	
AS Nedenli İş Değiştirme, n (%)			0.0901
Evet	0 (0.0%)	14 (16.5%)	
Hayır	15 (100.0%)	71 (83.5%)	

Ki kare testi

(SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu)

Aktif olarak çalışan hastaların iş özellikleri, iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında (Tablo 4.3); ortalama çalışma süresi kadın hastalarda 12.5 (± 7.55) yıl ve erkek hastalarda 17.1 (± 7.33) yıl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.0607$). Haftalık ortalama çalışma süresi kadın hastalarda 43.9 (± 11.29) saat ve erkek hastalarda 49.3 (± 13.71) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.1541$). Kadın hastaların %35.7'sinin bedensel iş, %64.3'ünün masabaşı iş; erkek hastaların %58.9'unun bedensel iş, %41.1'inin masabaşı iş yaptığı görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.1100$). Son bir yılda AS nedeni ile işe devamsızlık kadın hastalarda ortalama 6.3 (± 5.33) gün iken erkek hastalarda ortalama 11.0 (± 22.23) gün olup işe devamsızlık gün sayısı kısa süreli (0-30 gün) ve uzun süreli (31-180 gün) olarak kategorize edildiğinde kadın hastaların %100'ünün kısa süreli; erkek hastaların ise %90.4'ünün kısa süreli, %9.6'sının uzun süreli olarak işe devamsızlık gösterdiği bulunmuştur. Son bir haftada AS nedeni ile işe devamsızlık kadın hastalarda ortalama 0.4 (± 0.84) saat iken erkek hastalarda ortalama 3.3 (± 10.33) saat olarak bulunmuştur. İşe devamsızlık süreleri açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Aktif olarak çalışan hastalarda absenteeism ortalama %7.4 (± 22.33), presenteeism ortalama 33.8 (± 27.29), toplam iş üretkenliği kaybı ortalama %38.6 (± 31.07) olarak bulunmuştur (Tablo 4.8). Çalışan hastaların %19.5'i son bir hafta içerisinde absenteeism, %77'si ise presenteeism tariflemiştir. Cinsiyet gruplarında iş verimliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) ASWIS skoru kadın hastalarda ortalama 9.5 (± 6.10) iken erkek hastalarda ortalama 9.5 (± 5.61) olup bu skor düşük/orta-yüksek iş instabilitesi olarak kategorize edildiğinde kadın hastaların %57.1'inin düşük iş instabilitesi, %42.9'unun orta-yüksek iş instabilitesi; erkek hastaların %56.2'sinin düşük iş instabilitesi, %43.8'inin orta-yüksek iş instabilitesi olduğu saptanmıştır. Cinsiyet gruplarında iş instabilitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

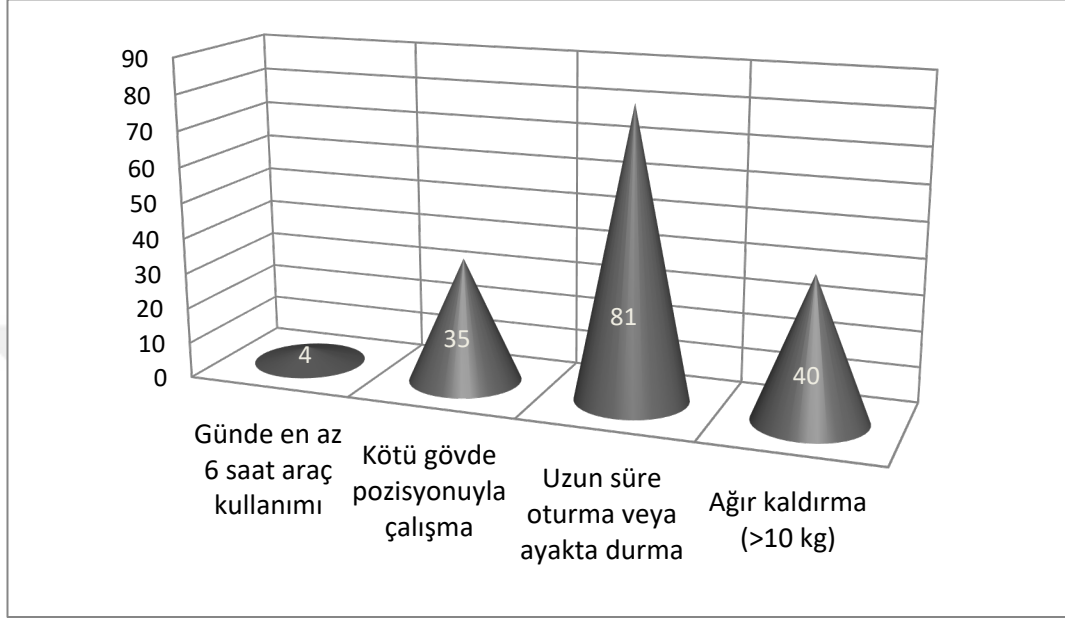
Tablo 4.3: Çalışan hastaların iş özellikleri, iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesinin cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		p- değeri
	Kadin (N=14)	Erkek (N=73)	
Çalışma Süresi, yıl, ortalama (SS)	12.5 (7.55)	17.1 (7.33)	0.0607
Haftalık Çalışma Süresi, saat, ortalama (SS)	43.9 (11.29)	49.3 (13.71)	0.1541
Yapılan İş, n (%)			0.1100
Bedensel	5 (35.7%)	43 (58.9%)	
Masabaşı	9 (64.3%)	30 (41.1%)	
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık, gün			0.6219
Ortalama (SS)	6.3 (5.33)	11.0 (22.23)	
Median (min-maks)	5.0 (0.0, 16.0)	4.0 (0.0, 120.0)	
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık-Kategori, n (%)			0.2269
Kısa süreli (0-30 gün)	14 (100.0%)	66 (90.4%)	
Uzun süreli (31-180 gün)	0 (0.0%)	7 (9.6%)	
Son Bir Haftada İşe Devamsızlık, saat			0.9209
Ortalama (SS)	0.4 (0.84)	3.3 (10.33)	
Median (min, maks)	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 60.0)	
Absenteeism, %, ortalama (SS)	0.9 (2.16)	8.7 (24.26)	0.8374
Presenteeism, %, ortalama (SS)	27.9 (24.86)	34.9 (27.75)	0.4098
Toplam İş Üretkenliği Kaybı, %, ortalama (SS)	28.2 (25.27)	40.7 (31.86)	0.2298
ASWIS	9.5 (6.10)	9.5 (5.61)	0.9631
ASWIS- Kategori, n (%)			0.9461
Düşük risk	8 (57.1%)	41 (56.2%)	
Orta-Yüksek risk	6 (42.9%)	32 (43.8%)	

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, ASWIS:Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası)

Çalışan AS hastalarının iş ile ilgili fiziksel aktivite derecesi Şekil 4.1’de özetlenmiştir. Hastaların %4’ü günde en az 6 saat araç kullanmakta, %35’i kötü gövde pozisyonuyla çalışmakta, %81’i uzun süre oturmakta veya ayakta durmakta, %40’ı ise 10 kilogram üzerinde ağır kaldırmaktadır.



Şekil 4.1: İş ile ilgili fiziksel aktivite derecesi

Çalışmayan AS hastalarının çalışmama nedenleri incelendiğinde (Tablo 4.4) kadınların %100’ünün normal emeklilik nedeni çalışmadığı; erkeklerin %66,6’sının normal emeklilik, %16,7’sinin AS ilişkili sağlık problemleri nedeni emeklilik ve %16,7’sinin de AS ilişkili problemler nedeniyle işten alıkoyma nedeni çalışmadığı saptanmıştır. Çalışmayan AS hastalarının kadınlarda ortalama 50 (±.) yaşında ve erkeklerde 51,8 (±6,88) yaşında normal yollardan veya AS nedeni emekli olduğu veya işten alıkonduğu saptanmıştır. Çalışmayan AS hastalarının çalışmama nedenleri ve emekli olma/işten alıkoyma yaşları cinsiyet gruplarında benzer bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.4: Hastaların çalışmama nedeni ve süresinin cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		p- değeri
	Kadın (n=1)	Erkek (n=12)	
Çalışmama Nedeni, n (%)			0.62101
AS ilişkili Emeklilik	0 (0.0%)	2 (16.7%)	
Normal Emeklilik	1 (100.0%)	8 (66.6%)	
AS ilişkili İşten Alıkoyma	0 (0.0%)	2 (16.7%)	
Emeklilik/İşten Alıkoyma Yaşı			0.63451
Ortalama (SS)	50.0 (.)	51.8 (6.88)	
Median (min-maks)	50 (50.0, 50.0)	52.5 (37.0, 61.0)	

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma)

Tüm AS hastalarından şu an veya önceden AS nedenli işten alıkoyma tarifleyen; kadınlarda 1 kişi (%6.6), erkeklerde ise 6 kişi (%7.0) olmuştur. Kadın hastalarda ortalama işten alıkoyma süresi 3.0 (±.) yıl, erkek hastalarda 5.8 (±5.00) yıldır ve cinsiyetler arasında işten alıkoyma süresi benzerdir (p=0.7990) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İşten alıkoyma süresinin cinsiyete göre dağılımı

	Tüm hastalar n=7	Cinsiyet		p- değeri
		Kadın n=1	Erkek n=6	
İşten Alıkoyma Süresi, yıl				0.7990
Ortalama (SS)	5.4 (4.69)	3.0 (.)	5.8 (5.00)	
Median (min-maks)	3.0 (2.0-14.0)	3.0 (3.0, 3.0)	3.5 (2.0, 14.0)	

Kruskal-Wallis testi

(SS: Standart Sapma)

Hastalar cinsiyete göre gruplandırılarak CRP düzeyi, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, metrolojik ölçüm, fonksiyonel durum verileri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Hastaların CRP değerleri, çalışmaya katıldıkları gün rutin hastalık kontrolünde bakılan tetkiklerinden hastane sistemi taranarak elde edilmiştir. CRP düzeyi kadın hastalarda ortalama 4.7 (± 6.54) mg/L iken erkek hastalarda 7.8 (± 13.80) mg/L olup cinsiyete göre CRP değerlerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.2925$). Kadın hastalarda BASDAI skorlarının erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.0207$). BASDAI değeri 4'ün altında olan hastalar inaktif; ≥ 4 olan hastalar aktif hastalık olarak değerlendirildiğinde kadın hastalarda aktif hastalık sıklığının (%66.6), erkek hastalara göre (%29.4) anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0.0053$). ASDAS-CRP, BASFI, ASQoL skorlarında ise cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Erkek hastalarda ortalama BASMI skorunun kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0.0125$).

Hastalarda günlük aktivitelerde bozulma ortalama % 31.8 (± 26.55) saptanmıştır ve tüm hastaların %78'i son bir haftada günlük aktivitelerinde bozulma tariflemiştir. ASDAS-CRP sonuçları ASAS önerilerine göre < 1.3 inaktif hastalık; $1.3 - < 2.1$ orta hastalık aktivitesi; $2.1 - 3.5$ yüksek hastalık aktivitesi ve > 3.5 çok yüksek hastalık aktivitesi olarak kategorize edildiğinde, ASDAS-CRP kategorileri ve günlük aktivitelerde bozulma (WPAI-4) değerlendirmelerinde kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Cinsiyete göre grupların hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Tüm hastalar n=100	Cinsiyet		p- değeri
		Kadın n=15	Erkek n=85	
CRP (mg/L), ortalama (SS)	7.4 (12.99)	4.7 (6.54)	7.8 (13.80)	0.2925
BASDAI, ortalama (SS)	3.1 (2.17)	4.4 (2.41)	2.9 (2.07)	0.0207
BASDAI Kategori, n (%)				0.0053
<4	65 (65.0%)	5 (33.3%)	60(70.6%)	
≥4	35 (35.0%)	10(66.7%)	25(29.4%)	
ASDAS-CRP, ortalama (SS)	2.2 (0.97)	2.3 (1.00)	2.1 (0.97)	0.4900
ASDAS-CRP Kategori, n (%)				0.5345
< 1.3	24 (24.0%)	3 (20.0%)	21(24.7%)	
1.3 - <2.1	26 (26.0%)	2 (13.3%)	24(28.2%)	
2.1 - 3.5	40 (40.0%)	8 (53.3%)	32(37.6%)	
> 3.5	10 (10.0%)	2 (13.3%)	8 (9.4%)	
BASMI, ortalama (SS)	3.3 (1.79)	2.2 (0.98)	3.4 (1.85)	0.0125
BASFI, ortalama (SS)	2.9 (2.37)	3.1 (2.38)	2.9 (2.39)	0.7547
ASQoL, ortalama (SS)	5.7 (4.88)	6.3 (4.38)	5.6 (4.99)	0.4240
Günlük Aktivitelerde Bozulma, %, ortalama (SS)	31.8 (26.55)	38.0(31.89)	30.7(25.54)	0.4826

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, CRP: C-Reaktif Protein, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, ASDAS: Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi)

Aktif çalışan hastalar AS-WIS skorlarına göre <11 düşük iş instabilitesi riski ve ≥ 11 orta-yüksek iş instabilitesi riski olarak sınıflandırılmıştır. Düşük iş instabilitesi riski olan hastalar ile orta-yüksek iş instabilitesi riski olan hastalar sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Gruplar arasında yaş ve hastalık süresi ortalaması, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, yaşadığı yer, yaşama ortamı, aktif sigara kullanımı, anti-TNF tedavi kullanımı ve AS nedenli iş değiştirmiş olma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hastaların %35'inde AS aile öyküsü mevcut olup çalışan hastalarda AS öyküsü açısından iş instabilitesi düşük ve orta-yüksek olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.3884$). Çalışmaya katılan hastaların %4'ünde AS ilişkili cerrahi öyküsü (tamamında kalça cerrahisi) mevcut olup çalışan hastalarda AS ilişkili cerrahi öyküsü açısından iş instabilitesi düşük ve orta-yüksek olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.4406$). İş instabilitesi yüksek hastalarda VAS hasta global skorunun ve WPAI ile hesaplanan günlük aktivitelerde bozulma yüzdesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<.0001$).

Aktif olarak çalışan AS hastalarında son bir yılda ortalama 10.3 ± 20.52 (median, 4 gün; min-maks, 0-120 gün) iş gününde devamsızlık saptanmıştır (10.3 iş günü kaybı/hasta/yıl) (Tablo 4.8).

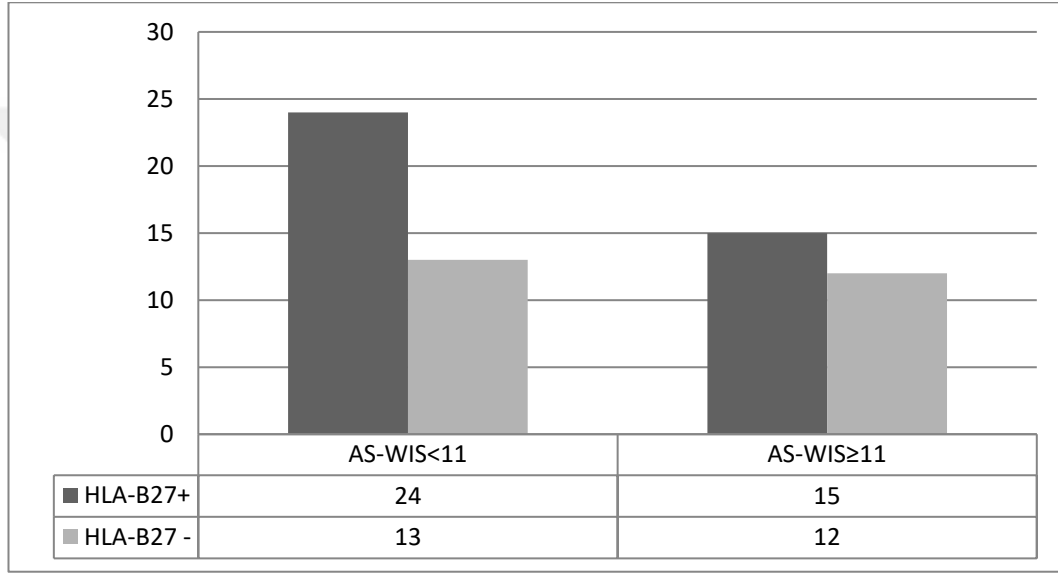
Tablo 4.7: Çalışan AS hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin ASWIS skoru ile ilişkisi

	Tüm hastalar n=100	ASWIS <11 n=49	ASWIS ≥11 n=38	p- değeri
Yaş , ortalama (SS), yıl	40.3 (10.13)	36.9 (8.26)	39.8 (8.99)	0.1141
Cinsiyet: erkekler, n(%)	85 (85.0%)	41 (83.7%)	32 (84.2%)	0.9461
Hastalık süresi , ortalama (SS), yıl	12.8 (9.51)	11.5 (8.05)	10.9 (7.78)	0.6802
Eğitim durumu , n (%)				0.2233
Ortaokul ve Altı	26 (26.5%)	9 (18.8%)	13 (35.1%)	
Lise	32 (32.7%)	16 (33.3%)	9 (24.3%)	
Üniversite ve Üzeri	40 (40.8%)	23 (47.9%)	15 (40.5%)	
Medeni Durum , n (%)				0.4021
Evli	72 (72.0%)	32 (65.3%)	28 (73.7%)	
Bekar	28 (28.0%)	17 (34.7%)	10 (26.3%)	
Yaşadığı Yer , n (%)				0.4485
Kırsal	7 (7.0%)	2 (4.1%)	3 (7.9%)	
Kent	93 (93.0%)	47 (95.9%)	35 (92.1%)	
Yaşama Ortamı , n (%)				0.0744
Tek Başına	10 (10.0%)	3 (6.1%)	7 (18.4%)	
Aile	90 (90.0%)	46 (93.9%)	31 (81.6%)	
Sigara aktif içici , n (%)	45 (45.0%)	21 (42.9%)	19 (50.0%)	0.5073
Aile Öyküsü , n (%)	35 (35.0%)	15 (30.6%)	15 (39.5%)	0.3884
Üveit öyküsü , n (%)	28 (28.0%)	13 (26.5%)	7 (18.4%)	0.3726
IBH öyküsü , n (%)	6 (6.0%)	4 (8.2%)	2 (5.3%)	0.5965
Anti-TNF α Kullanımı , n (%)	85 (85.0%)	41 (83.7%)	33 (86.8%)	0.6809
AS ilişkili Cerrahi varlığı , n (%)	4 (4.0%)	3 (6.1%)	1 (2.6%)	0.4406
VAS Hasta Global , ortalama (SS)	3.9 (2.34)	2.9 (1.97)	5.1 (2.22)	<.0001
AS Nedenli İş Değiştirme , n (%)				0.6344
Evet	14 (14.0%)	6 (12.2%)	6 (15.8%)	
Hayır	86 (86.0%)	43 (87.8%)	32 (84.2%)	
Günlük Aktivitelerde Bozulma , % , ortalama (SS)	31.8 (26.55)	18.0(17.44)	47.4(24.79)	<.0001

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, IBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, AS: Ankilozan Spondilit, Anti-TNF α : Anti-Tümör Nekrozis Faktör Alfa, AS-WIS: Ankilozan Spondilit İş İstabilite Skalası, VAS: Vizüel Analog Skala)

Çalışmaya alınan hastaların hastanemiz laboratuvar kayıt sistemindeki HLA-B27 tetkikleri değerlendirildiğinde 64 çalışan hastanın HLA-B27 sonuçlarına ulaşıldı. AS-WIS<11 olan çalışan hastaların 24'ünde HLA-B27 pozitif, 13'ünde negatif, 12 hastanın ise sonuçları sistemde mevcut değildi. AS-WIS≥11 olan çalışan hastaların 15'inin sonucu pozitif, 12'sinin negatif, 11 hastanın sonucu ise sistemde kayıtlı değildi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında HLA-B27 varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.6763$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: İş instabilitesi riski ile HLA-B27 arasındaki ilişki ($p=0.6763$)

Aktif çalışan hastalardan düşük iş instabilitesi riski olan hastalar ile orta-yüksek iş instabilitesi riski olan hastalar iş özellikleri, iş devamsızlığı ve iş verimi açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8). Haftalık çalışma süresi ve yapılan iş açısından iş instabilitesi riski arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). İş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta toplam çalışma süresinin ortalamasının (18.2 ± 7.49) iş instabilitesi riski düşük olan gruba göre (14.9 ± 7.26) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (0.0294). Son bir yılda AS nedeni işe devamsızlık gün sayısı iş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0.0049$). İşe devamsızlık gün sayısı kategorize edildiğinde iş instabilitesi gruplarında kısa ve uzun süreli işe devamsızlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0.1227$). Son bir haftada AS nedeni işe devamsızlık saatleri, absenteeism, presenteeism ve

toplam iş üretkenliği kaybı iş instabilitesi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.8: Çalışan hastaların iş özellikleri, iş devamsızlığı ve iş verimi ile iş instabilitesi riski arasındaki ilişki

	Çalışan hastalar n=87	ASWIS		p- değeri
		<11 n=49	≥11 n=38	
Çalışma Süresi, yıl, ortalama (SS)	16.3 (7.51)	14.9 (7.26)	18.2 (7.49)	0.0294
Haftalık Çalışma Süresi, saat, ortalama (SS)	48.4 (13.44)	48.0 (14.64)	49.0 (11.88)	0.7860
Yapılan İş, n (%)				0.6530
Bedensel	48 (55.2%)	26 (53.1%)	22 (57.9%)	
Masabaşı	39 (44.8%)	23 (46.9%)	16 (42.1%)	
Son Bir yıl İşe Devamsızlık, gün, ortalama (SS)	10.3 (20.52)	5.1 (7.75)	16.9 (28.64)	0.0049
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık- Kategori, n (%)				0.1227
Kısa süreli	80 (92.0%)	47 (95.9%)	33 (86.8%)	
Uzun süreli	7 (8.0%)	2 (4.1%)	5 (13.2%)	
Son Bir Haftada İşe Devamsızlık, saat, ortalama (SS)	2.8 (9.53)	2.4 (10.51)	3.4 (8.34)	0.0009
Absenteeism, %, ortalama (SS)	7.4 (22.33)	5.1 (21.08)	10.4 (24.01)	0.0012
Presenteeism, %, ortalama (SS)	33.8 (27.29)	18.8 (19.86)	53.2 (23.15)	<.0001
Toplam İş Üretkenliği Kaybı, %, ortalama (SS)	38.6 (31.07)	23.0 (25.89)	58.1 (25.68)	<.0001

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, AS-WIS: Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası)

Hastalar ASWIS skorlarına göre gruplandırılarak CRP düzeyi, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, metrolojik ölçüm, fonksiyonel durum verileri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.9). CRP düzeyi ortalamaları ve BASMI skorları ASWIS gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, ASQoL skorlarının ise iş instabilitesi

riski orta-yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (<.0001). ASWIS skoruna göre iş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta BASDAI'ye göre aktif olma oranı %55.3 iken iş instabilitesi riski düşük olan grupta %20.4 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0008). İş instabilitesi riski orta-yüksek olan grubun %55.3'ü ASDAS CRP'ye göre yüksek hastalık aktivitesine sahipken, iş instabilitesi riski düşük olan grubun %40.8'i inaktiftir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0002).

Tablo 4.9: Çalışan hastaların hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verileri ile iş instabilitesi riski arasındaki ilişki

	(ASWIS <11) (n=49, 56.3%)		(ASWIS ≥11) (n=38, 43.7%)		p- değeri
	ortalama (SS)	median(range)	ortalama (SS)	median(range)	
CRP (mg/L)	6.0 (7.90)	2.5 (0.6, 34.0)	7.2 (7.85)	4.1 (0.6, 29.7)	0.4461
ASDAS-CRP	1.8 (0.87)	1.5 (0.8, 4.0)	2.6 (0.89)	2.6 (1.0, 4.9)	<.0001
ASQoL	3.3 (3.20)	2.0 (0.0, 13.0)	8.6 (4.78)	8.0 (0.0, 17.0)	<.0001
BASMI	2.8 (1.51)	2.2 (0.6, 6.4)	3.3 (1.79)	2.8 (1.0, 7.4)	0.1742
BASFI	1.8 (1.70)	1.3 (0.0, 7.2)	4.0 (2.42)	4.1 (0.3, 8.0)	<.0001
BASDAI	2.2 (1.84)	1.6 (0.0, 6.8)	4.3 (2.07)	4.3 (0.5, 9.2)	<.0001
BASDAI Kategori, n (%)					0.0008
<4	39 (79.6%)		17 (44.7%)		
≥4	10 (20.4%)		21 (55.3%)		
ASDAS-CRP Kategori, n (%)					0.0002
< 1.3	20 (40.8%)		1 (2.6%)		
1.3 - <2.1	12 (24.5%)		10 (26.3%)		
2.1 - 3.5	15 (30.6%)		21 (55.3%)		
> 3.5	2 (4.1%)		6 (15.8%)		

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, CRP: C-Reaktif Protein, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, ASDAS: Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, AS-WIS: Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası)

Hastalar BASDAI skorlarına göre gruplandırılarak yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10). CRP değerleri ve BASMI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). ASQoL, BASFI, VAS hasta global ve günlük aktivitelerde bozulma skorları ise BASDAI $\geq$ 4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.10: Hastaların yaşam kalitesi, fonksiyonel durum, metrolojik ölçüm ve laboratuvar verileri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	BASDAI <4 (n=65)		BASDAI $\geq$ 4 (n=35)		p- değeri
	ortalama (SS)	median(range)	ortalama (SS)	median(range)	
CRP (mg/L)	5.2 (6.35)	2.6 (0.6, 28.0)	11.4 (19.75)	4.9(0.6, 112.0)	0.1022
ASQoL	4.0 (3.90)	3.0 (0.0, 14.0)	9.0 (4.91)	8.0 (1.0, 17.0)	<.0001
BASMI	3.2 (1.83)	2.6 (0.6, 7.8)	3.4 (1.73)	3 (1.2, 7.8)	0.3286
BASFI	2.1 (1.87)	1.5 (0.0, 6.8)	4.5 (2.43)	4.3 (0.3, 9.4)	<.0001
VAS Hasta Global	2.6 (1.58)	3.0 (0.0, 6.0)	6.1 (1.78)	6.0 (2.0, 10.0)	<.0001
Günlük Aktivitelerde Bozulma), %	24.2 (21.66)	20.0 (0.0,80.0)	45.7 (29.23)	40.0 (0.0,90.0)	0.0049

Kruskal-Wallis-testi

(SS: Standart Sapma, CRP: C-Reaktif Protein, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, VAS:Vizüel Analog Skala)

Aktif olarak çalışan hastalar BASDAI skorlarına göre gruplandırılarak iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesi verilerine göre karşılaştırılmıştır (Tablo 4.11). Son bir yılda işe devamsızlık gösterilen gün sayısı ortalaması, son bir haftada işe devamsızlık gösterilen saatlerin ortalaması, ASWIS skorları ve absenteeism, presenteeism ve toplam iş üretkenliği kaybı ortalaması BASDAI $\geq$ 4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 4.11: Çalışan hastaların iş devamsızlığı, iş üretkenliği ve iş instabilitesi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki

	BASDAI <4 (n=56) ortalama (SS) median(range)		BASDAI $\geq$ 4 (n=31) ortalama (SS) median(range)		p- değeri
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık, gün	6.0 (10.42)	3.0 (0.0, 60.0)	18.0 (30.20)	8.0(0.0,120.0)	0.0028
Son Bir Haftada İşe Devamsızlık, saat	1.4 (6.02)	0.0 (0.0, 40.0)	5.5 (13.59)	0.0 (0.0, 60.0)	0.0054
ASWIS	7.8 (5.05)	7.5 (0.0, 17.0)	12.6 (5.38)	14.0(1.0,19.0)	0.0001
Absenteeism, %	5.2 (19.88)	0.0(0.0, 100.0)	11.1 (25.91)	0.0(0.0,100.0)	0.0123
Presenteeism, %	26.6 (24.52)	25.0(0.0, 80.0)	46.8 (27.61)	50.0(0.0,90.0)	0.0011
Toplam İş Üretkenliği Kaybı, %	31.3 (28.78)	30.0(0.0, 100.0)	51.0 (31.30)	50.0(0.0,100.0)	0.0049

Kruskal-Wallis testi

(SS: Standart Sapma, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, AS-WIS: Ankilozan Spondilit İş İstabilite Skalası)

Hastalar yaşlarına göre <45 ve $\geq$ 45 olarak iki gruba ayrılmış ve klinik özellikleri, aktivite ölçekleri, yaşam kalitesi ve metrolojik ölçüm verileri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.12). $\geq$ 45 yaş grubunda üveit öyküsü hastaların %43.8'inde görülürken <45 yaş grubunda %20.6'sında saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0161). $\geq$ 45 yaş grubunda ortalama hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=<.0001). ASoOL, BASDAI skorları ve günlük aktivitelerde bozulma açısından

yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). BASMI ve BASFI skorları ise ≥ 45 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.12: Hastaların klinik özellikleri, iş ve günlük yaşam aktivite ölçekleri, ve metrolojik ölçümleri ile yaş arasındaki ilişki

	Yaş <45 (n=68)		Yaş >44 (n=32)		p- değeri
	ortalama (SS)	median(range)	ortalama (SS)	median(range)	
Üveit öyküsü, n(%)	14 (20.6%)		14 (43.8%)		0.0161
Hastalık Süresi	9.4 (6.23)	9.0(1.0,27.0)	20.2 (11.08)	19.0 (3.0,48.0)	<.0001
ASQoL	5.3 (4.41)	4.0(0.0,16.0)	6.6 (5.75)	4.5 (0.0, 17.0)	0.5020
BASMI	2.7 (1.43)	2.3(0.6, 6.6)	4.5 (1.86)	4.5 (1.4, 7.8)	<.0001
BASFI	2.4 (2.18)	1.8(0.0, 7.7)	3.9 (2.49)	3.8 (0.2, 9.4)	0.0040
BASDAI	3.2 (2.30)	2.8(0.0, 9.2)	2.9 (1.88)	2.5(0.0, 6.8)	0.5768
WPAI-4	29.7(25.57)	30.0(0.0,90.0)	36.5 (28.47)	30.0(00,90.0)	0.2897

Kruskal-Wallis testi, ki kare testi

(SS: Standart Sapma, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi, WPAI-4: İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi- günlük aktivitelerde bozulma)

Çalışan AS hastalarının ASWIS skorları, absenteeism, presenteism ve toplam iş üretkenliği kaybı verileri yaş gruplarına göre karşılaştırılmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

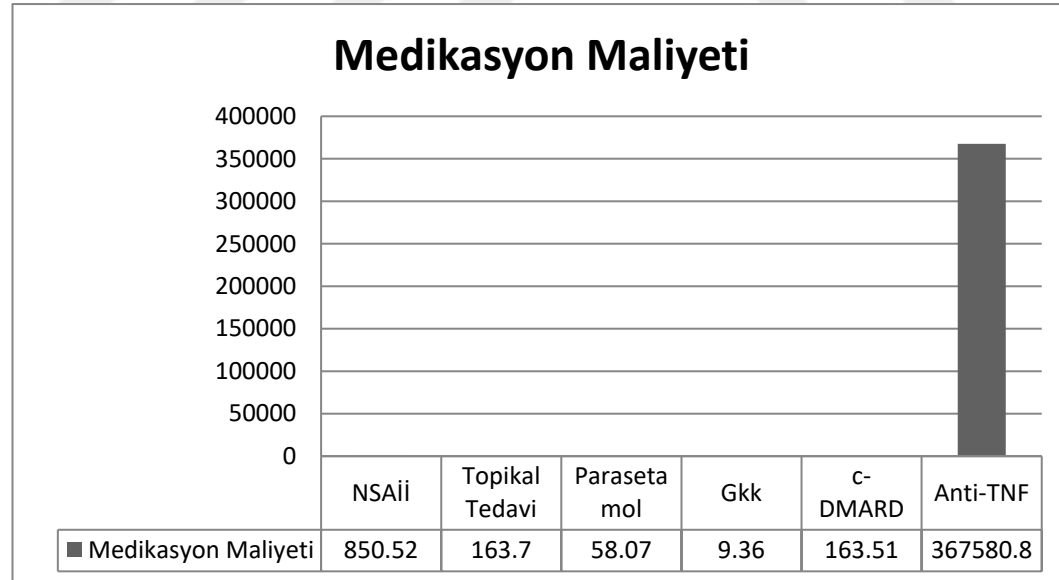
Tablo 4.13: Çalışan hastaların iş verimi ve iş instabilitesi ile yaş arasındaki ilişki

	Yaş <45 (n=67)		Yaş >44 (n=20)		p- değeri
	ortalama (SS)	median(range)	ortalama (SS)	median(range)	
ASWIS	9.5 (5.32)	9.0 (1.0, 19.0)	9.5 (6.79)	11.0(0.0,17.0)	0.9879
WPAI-1, %	4.7 (17.29)	0.0,(0.0,100.0)	17.0 (34.14)	0.0,(0.0,100.0)	0.0875
WPAI-2, %	32.7(26.09)	30.0 (0.0,90.0)	37.5 (31.43)	30.0(0.0,90.0)	0.6386
WPAI-3, %	35.5(28.74)	30.0(0.0,100.0)	50.9 (37.29)	50.0(0.0,100.0)	0.1319

Kruskal-Wallis testi

(SS: Standart Sapma, AS-WIS: Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası, WPAI-1: İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi- absenteeism, WPAI-2: Presenteeism, WPAI-3: Toplam iş üretkenliği kaybı)

Çalışmaya katılan hastaların son bir yılda AS tedavisi için reçetelenen ilaçlarının maliyetleri toplanmış ve toplam medikasyon maliyetlerinin %99.6'sını anti-TNF grubu ilaçların oluşturduğu görülmüştür. (2021 yılı ortalama Euro kuru 10,47 olarak alınmıştır.) (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Son bir yılda AS tedavisinde reçetelenen ilaçların maliyetlerinin dağılımı

(NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, TNF: Tümör Nekrozis Faktör, Medikasyon maliyetleri Euro (€) cinsinden verilmiştir.)

Tablo 4.14'te kişi başı yıllık AS ile ilişkili direkt ve indirekt maliyetler gösterilmiştir. AS hastaları için yıllık ortalama sağlık bakımı maliyeti 3782,76 € olarak hesaplanmıştır. Tüm maliyetlerin en önemli kısmını medikasyon maliyetleri oluşturmuştur (3674,89 €). Bunu tetkik maliyeti (44,07 €), ayaktan hasta maliyeti (30,19 €), sosyal güvence tarafından karşılanmayan ve hastaların %5'ini etkileyen fizyoterapi maliyeti (17,76 €), konsültasyon maliyeti (10,13 €), günübirlik yatış maliyeti (5.69 €) ve yatan hasta maliyeti (0.0 €) izlemiştir.

İndirekt maliyetlerde AS ilişkili erken emeklilik ve iş bulamama maliyeti, işe devamsızlık maliyeti, özel harcama (yeni ev, araba, yürüme yardımcısı cihaz, ortopedik yatak, ortopedik ayakkabı), bakıcı maliyeti, transport, konaklama maliyeti ve üretkenlik kaybı maliyeti dikkate alınmıştır. Çalışmaya alınan 87 çalışan hasta içinde 10 kişi (%11) son bir yılda üretkenlik kaybı tariflemiş ve ortalama 1059.62 € üretkenlik kaybı maliyetine neden olmuştur. Aktif olarak çalışan hastaların içinde 72 kişi (%83) son bir yılda AS ilişkili işe devamsızlık tariflemiş ve ortalama 313.42 € yıllık iş günü kaybı maliyetine neden olmuştur. Hastalar içinde 34 kişi (%34) zel harcama-bakıcı ile ilişkili ortalama 368.49 €; 2 kişi (%2) AS ilişki emeklilik ve 1 kişi (%1) AS ilişkili sağlık problemleri nedeni işten alıkoyma ve bunlarla ilişkili gelir kaybı tariflemiş ve ortalama 122.63 € maliyete neden olmuştur. Transport-konaklama maliyeti ise ortalama 27.22 € bulunmuştur.

BASDAI skorlarına göre hastalar gruplandırıldığında BASDAI $\geq$ 4 olan grupta hastaların %74.3' anti-TNF kullanmakta iken BASDAI<4 olan grupta %90.8'inin anti-TNF kullandığı saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0277).

Tablo 4.14'te hastalar BASDAI skorlarına göre gruplandırılmış ve gruplar arasında maliyetler karşılaştırılmıştır. Medikasyon maliyeti ve toplam direkt maliyetler BASDAI<4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.0391). Özel harcama-bakıcı maliyeti ve toplam indirekt maliyetler BASDAI<4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.05). Diğer maliyetlerde BASDAI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.14: Hasta başına AS maliyetleri ve BASDAI gruplarına göre maliyetlerin dağılımı

	Tüm hastalar ortalama(SS)	BASDAI grubu ortalama (SS)		P değeri
	n=100	BASDAI<4 n=65	BASDAI≥4 n=35	
Yatan hasta maliyeti	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Ayaktan hasta maliyeti	30.19 (24.13)	27.36(19.19)	35.46 (30.95)	0.1835
Medikasyon maliyeti	3674.89 (2268.10)	4030.52 (201.42)	3014.42 (2476.54)	0.0391
Tetkik maliyeti	44.08 (35.43)	43.29 (35.73)	45.53 (35.34)	0.5804
Fizyoterapi maliyeti	17.76 (94.21)	23.51 (113.30)	7.09 (38.78)	0.8558
AS ilişkili konsültasyon maliyeti	10.13 (13.08)	11.61 (14.52)	7.40 (9.46)	0.3472
Günübirlik yatış maliyeti	5.69 (8.82)	6.67 (9.18)	3.86 (7.92)	0.2130
Toplam Direkt Maliyet	3782.76 (2284.41)	4142,96 (2090.89)	3113.76 (2501.42)	0.0391
Erken emeklilik-işten alıkoyma maliyeti	122.63 (729.44)	50.25 (405.15)	257.05 (1100.76)	0.2405
İşe devamsızlık maliyeti, n=87	313.42 (1456.66)	66.68 (219.31)	761.31 (2382.0)	0,162
Özel harcama, bakıcı maliyeti	368.49 (2880.16)	4873.1 (465.43)	188.45 (603.28)	0.0179
Transport-konaklama maliyeti	27.22 (41.02)	25.04 (42.77)	31.29 (37.83)	0.2296
Üretkenlik kaybı maliyeti, n=87	1059.62 (6324.62)	1386.95 (7738.51)	459.68 (2074.33)	0,695
Toplam İndirekt Maliyet	1712.91 (9001.03)	1796.18 (10693.35)	1558.27 (4541.58)	0.0093

Kruskal-Wallis testi

(SS: Standart Sapma, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, Maliyetler Euro (€) cinsinden verilmiştir)

İş verimi ve faaliyetlerinde bozulma (WPAI) ve iş instabilitesi (WIS) için prediktif faktörler çok değişkenli adımsal basit doğrusal ve logistik regresyon (Stepwise Regression) yöntemleri ile saptanmış ve Tablo 4.15'te gösterilmiştir. İş instabilitesinin, lateral lomber omurga mobilitesi azaldıkça arttığı ($p=0.0086$); ASQOL skorları ve presenteeism arttıkça arttığı bulunmuştur ($p<.0001$). Son bir yılda işe devamsızlık ($p<.0001$) ve CRP değeri ($p=0.0041$) arttıkça absenteeism artmıştır. Hastaların eğitim düzeyi arttıkça presenteeism azalmıştır ($p=0.0052$). BASFI skoru ($p=0.0012$) ve ASWIS skoru ($p<.0001$) arttıkça presenteeism artmıştır. Masabaşı çalışmanın toplam iş üretkenliği kaybını azalttığı bulunmuştur ($p=0.0058$). Son bir yılda işe devamsızlık, BASFI ve ASWIS skorları arttıkça toplam iş üretkenliği kaybı artmıştır ($p<.0001$). Hastalık nedenli iş değiştirmemenin ($p=0.0109$) ve sigara kullanımının ($p=0.0262$) toplam iş üretkenliği kaybını artırdığı bulunmuştur. ASQoL ($p=0.0635$), BASFI ($p=0.0011$) ve ASWIS ($p=0.0012$) skorlarında artışın günlük aktivitelerde bozulmayı artırdığı bulunmuştur.

Tablo 4.16'da çalışmada değerlendirilen verilerin birbiriyle korelasyonu gösterilmiştir.

Tablo 4.15: İş verimi ve faaliyetlerinde bozulma (WPAI) ve iş instabilitesi (WIS) için prediktif faktörler

Değişkenler	Tahmin	Std. Hata	F	P	Kısmi R ²	Model R ²
ASWIS						
Intercept	4.26399	0.68387	38.88	<.0001		
Lateral lomber omurga mobilitesi	-0.45594	0.16890	7.29	0.0086	0.0344	0.6417
ASQoL	0.53053	0.10425	25.90	<.0001	0.1003	0.6073
Presenteeism	0.10496	0.01766	35.32	<.0001	0.5071	0.5071
Absenteeism						
Intercept	13.37877	5.90426	5.13	0.0263		
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık	0.72094	0.08742	68.02	<.0001	0.4321	0.4321
CRP mg/L	0.68228	0.23067	8.75	0.0041	0.0449	0.4769
Presenteeism						
Intercept	16.02674	7.16229	5.01	0.0280		
Eğitim Durumu	-6.90204	2.40323	8.25	0.0052	0.0390	0.6214
BASFI	3.33532	0.99241	11.30	0.0012	0.0704	0.5824
ASWIS	2.58783	0.39569	42.77	<.0001	0.5120	0.5120
Toplam İş Üretkenliği Kaybı						
Intercept	-33.18457	15.9917	4.31	0.0415		
Masabaşı iş	-11.82957	4.15795	8.09	0.0058	0.0356	0.6474
Son Bir Yıl İşe Devamsızlık	0.45564	0.10133	20.22	<.0001	0.0849	0.6118
AS Nedenli İş Değiştirme Yok	15.48372	5.92565	6.83	0.0109	0.0263	0.6737
Sigara Kullanımı	9.21186	4.06007	5.15	0.0262	0.0215	0.6952
BASMI	5.53967	1.30157	18.11	<.0001	0.1140	0.5269
ASWIS	2.69611	0.39105	47.54	<.0001	0.4129	0.4129
Günlük Aktivitelerde Bozulma						
Intercept	18.57479	7.73081	5.77	0.0187		
ASQoL	1.24960	0.66380	3.54	0.0635	0.4417	0.4417
BASFI	3.99436	1.17596	11.54	0.0011	0.0516	0.5540
ASWIS	1.48581	0.44287	11.26	0.0012	0.0607	0.5024

(ASWIS: Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası, CRP: C-Reaktif Protein

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan

Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi

İndeksi)

Tablo 4.16: Çalışmada değerlendirilen verilerin korelasyonu

	ASWIS	WPAI-1	WPAI-2	WPAI-3	WPAI-4	BASMI	BASFI	BASDAI	CRPmg/L	Hasta Global	Sırt Ağrısı
WPAI-1	0.15529 0.1610 83	1.00000 84							0.30860 0.0043 84		
WPAI-2	0.70831 <.0001 87	0.15509 0.1615 83	1.00000 87						0.12808 0.2371 87		
WPAI-3	0.63251 <.0001 83	0.57022 <.0001 83	0.87886 <.0001 83	1.00000 83					0.26154 0.0169 83		
WPAI-4	0.64562 <.0001 87	0.10479 0.3428 84	0.60587 <.0001 87	0.52515 <.0001 83	1.00000 99				0.07518 0.4596 99		
BASMI	0.23038 0.0318 87	0.21786 0.0465 84	0.39374 0.0002 87	0.44932 <.0001 83	0.30211 0.0024 99	1.00000 100			0.12346 0.2210 100		
BASFI	0.53646 <.0001 86	0.08558 0.4417 83	0.59633 <.0001 86	0.53222 <.0001 82	0.66523 <.0001 98	0.61999 <.0001 99	1.00000 99		0.15883 0.1164 99		
BASDAI	0.58218 <.0001 87	0.07331 0.5075 84	0.48969 <.0001 87	0.39439 0.0002 83	0.52553 <.0001 99	0.08070 0.4248 100	0.59707 <.0001 99	1.00000 100	0.15045 0.1351 100		
Hasta Global	0.55562 <.0001 87	0.10096 0.3608 84	0.55789 <.0001 87	0.48924 <.0001 83	0.54777 <.0001 99	0.26832 0.0070 100	0.64811 <.0001 99	0.79392 <.0001 100	0.15545 0.1225 100	1.00000 100	
Sırt Ağrısı	0.46891 <.0001 87	0.05142 0.6423 84	0.41267 <.0001 87	0.32003 0.0032 83	0.48143 <.0001 99	0.10027 0.3209 100	0.49063 <.0001 99	0.82552 <.0001 100	0.02188 0.8290 100	0.69710 <.0001 100	1.00000 100
Sabah Tutuklu uğu	0.33984 0.0013 87	0.00838 0.9397 84	0.36744 0.0005 87	0.30149 0.0056 83	0.22100 0.0279 99	0.12586 0.2121 100	0.29120 0.0035 99	0.45564 <.0001 100	0.01746 0.8631 100	0.43732 <.0001 100	0.44765 <.0001 100
Periferik Ağrı	0.33052 0.0018 87	0.12446 0.2593 84	0.24597 0.0216 87	0.24198 0.0275 83	0.30802 0.0019 99	-0.00296 0.9767 100	0.35900 0.0003 99	0.65909 <.0001 100	0.24649 0.0134 100	0.49880 <.0001 100	0.32323 0.0010 100
ASDA S-CRP	0.50844 <.0001 87	0.19639 0.0734 84	0.48965 <.0001 87	0.47605 <.0001 83	0.47420 <.0001 99	0.21848 0.0290 100	0.58299 <.0001 99	0.82772 <.0001 100	0.49353 <.0001 100	0.80233 <.0001 100	0.78948 <.0001 100

(ASWIS: Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası, CRP: C-Reaktif Protein BASMI:

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit

Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi,

ASDAS: Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score, WPAI: İş Verimi ve

Faaliyetlerinde Bozulma)

5. TARTIŞMA

AS genellikle yaşamın ilk yıllarında başlayan, yaşam boyu maliyetlerin artmasına ve sosyoekonomik etkilere yol açan kronik, inflamatuvar, ilerleyici ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır (4). AS, hastaların ücretli bir iş yapabilmelerini etkileyen önemli fiziksel sınırlamalara yol açabilir (5). Avrupa ve Amerika çalışmalarının bir meta-analizi, işten alıkoyma oranlarının %3'ten %50'ye kadar değiştiğini (121) ve işten alıkoymaya bağlı işsizliğin AS'li hastalarda genel popülasyona göre üç kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir (122). Farklı ülkelerdeki ulusal araştırmaların sonuçları, AS'li hastaların çalışma yaşamlarında büyük sorunlar yaşadıklarını göstermiştir (4).

Yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara içme durumu ve çalışma özellikleri gibi bağlamsal faktörlerin, iş sonuçlarıyla ilgili çalışmaları tasarlar ve yorumlarken önemli hususlar olduğu gösterilmiştir (4). Bazı çalışmalarda eklem dışı tutulum diğer bir önemli faktör olarak rapor edilmiştir (122). Bugüne kadar, sağlıkla ilgili değişkenlerden bağımsız olarak, hangi bağlamsal faktörlerin bu sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur (2). Bu nedenle bu çalışmada AS'li hastalarda çok sayıda sağlıkla ve işle ilgili değişkenin çalışma durumu, iş üretkenliği ve iş instabilitesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Reilly ve ark. (123) tarafından 315 hasta ile yapılan çalışmada, 205 çalışan AS hastasında ortalama absenteeism %9.0, presentesism %41.7 ve toplam iş üretkenliği kaybı %43.9 saptanmıştır. Tüm hastalarda ortalama %54.9 günlük aktivitelerde bozulma saptanmıştır. Çalışan hastaların toplam %26,3'ü son bir hafta içinde absenteeism ve %87,8'i presenteeism bildirmiştir. Tüm hastaların %97.1'i son bir hafta içinde günlük aktivitelerde bir miktar bozulma bildirmiştir. Çalışmamızda ise ortalama absenteeism %7.4, presentesism %33.8, ortalama toplam iş üretkenliği kaybı %38.6 ve günlük aktivitelerde bozulma %31.8 saptanmıştır. Çalışan hastaların %19.5'i son bir hafta içerisinde absenteeism, %77'si presenteeism; tüm hastaların %78'i son bir haftada günlük aktivitelerinde bozulma tariflemiştir.

Reilly ve ark. (123) tarafından yapılan çalışmada WPAI ile değerlendirildiğinde AS'si en kötü şiddette (BASDAI>medyan) olan hastalar, daha az hastalık şiddeti olan hastalardan önemli ölçüde daha fazla toplam iş üretkenliği kaybı, presenteeism ve günlük aktivitelerde bozulma göstermiştir. Absenteeism ise, BASDAI<medyan hastalarla karşılaştırıldığında, BASDAI>medyan olan hastalarda anlamlı olmasa da biraz daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda ise absenteeism, presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma BASDAI $\geq$ 4 grubunda BASDAI<4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Taser ve ark. (4) 68 çalışan AS hastasını WPAI bileşenleri ve AS-WIS açısından değerlendirmiş; absenteeismi ortalama %8, presenteeismi ortalama %44, toplam iş üretkenliği kaybını ortalama %47 ve günlük aktivitelerde bozulmayı ortalama %37 saptamıştır. AS-WIS'in ortalama skorunu $11,5 \pm 5,8$ saptamıştır. İş instabilitesini 39 hastada (%57,4) orta-yüksek, 29 hastada (%42,6) düşük saptamıştır. Bu çalışmada tüm WPAI skorları, yüksek iş instabilitesi grubunda, düşük iş instabilitesi grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. İş instabilitesi düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında yüksek iş instabilitesi olan daha fazla hasta komorbid hastalıklar ve bunlarla ilgili ilaç kullanımı bildirmiştir. Sakroiliak ağrı, hasta ve doktor global skorları ve BASDAI, BASFI ve AS-QoL skorlarının yüksek iş instabilitesi grubunda düşük iş instabilitesi grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, kardiyak ve pulmoner tutulum sıklıkları, yüksek ve düşük iş instabilitesi grupları arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. HLA-B27 pozitiflik dağılımı yüksek iş instabilitesi ve düşük iş instabilitesi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yapılan iş türü, iş değişikliği, AS nedeniyle işten ayrılma ve AS nedeni emeklilik yüksek ve düşük iş instabilitesi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Hastalık nedeni son bir yılda işe devamsızlık yüksek iş instabilitesi grubunda, düşük iş instabilitesi grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Fabreguet ve ark. nın (5) 156 çalışan SpA hastası ile yaptıkları çalışmada; düşük ile orta-yüksek iş instabilitesi olan hastalar karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, yapılan iş türü gibi demografik özellikler her iki grupta benzer ve TNF blokerleri ile tedavinin önemli bir belirleyici olmadığı bulunmuştur; ancak BASDAI, BASFI ve VAS hasta global, orta-yüksek iş instabilitesi olan grupta daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda 87 çalışan AS hastasının %43.7'sinin orta-yüksek iş instabilitesine sahip olduğu bulunmuştur. Fabreguet ve ark. (5) AS'li Fransız hastalarda %40 orta-yüksek iş instabilitesi göstermiş ve sonuçlarımızda bulduğumuz %43.7'ye kıyasla benzer bir orta-yüksek iş instabilitesi oranı bildirmişlerdir. Mevcut yüksek iş instabilitesi oranı, AS'nin çalışma durumu üzerindeki etkisini doğrulamaktadır. AS ve SpA'da iş göremezlik prevalansı %2 ile %50 arasında değişmektedir (5). Bu nedenle, popülasyonumuzdaki yüksek düzeyde iş instabilitesi, daha önce SpA'da açıklanan yüksek düzeyde işten alıkoyma ile uyumludur. Çalışmamızda AS-WIS'in ortalama skoru $9,5 \pm 5,65$ saptanmıştır. Düşük ile orta-yüksek iş instabilitesi olan hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, hastalık süresi ortalaması, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, yaşadığı yer, yaşama ortamı, aile öyküsü varlığı, HLA-B27 pozitifliği, aktif sigara kullanımı, anti-TNF tedavi kullanımı, AS ilişkili cerrahi öyküsü açısından benzer bulunmuştur. İş instabilitesi yüksek hastalarda VAS hasta global skorunun ve WPAI ile hesaplanan günlük aktivitelerde bozulma yüzdesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Haftalık çalışma süresi, AS nedeni iş değiştirmiş olma ve yapılan iş, iş instabilitesi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. İş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta toplam çalışma süresinin ortalamasının iş instabilitesi riski düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark toplam çalışma süresi arttıkça iş instabilitesi riski artmaktadır şeklinde de yorumlanabilir. CRP düzeyi ortalamaları ve BASMI skorları ASWIS gruplarına göre karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI ve ASQoL skorlarının ise iş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hollanda'dan bir çalışmada (124), ücretli bir işi olan AS hastalarının bir yıldaki toplam iş günü sayısının %5'ini kaybettiği ve bunun da hasta başına yılda ortalama 10.1 günlük iş günü kaybına karşılık geldiği belirlenmiştir. Çalışmamızda ise aktif olarak çalışan AS hastalarında son bir yılda ortalama 10.3 iş gününde devamsızlık saptanmıştır. (10.3 iş günü kaybı/hasta/yıl)

Çalışmamızda son bir yılda AS nedeni işe devamsızlık gün sayısı iş instabilitesi riski orta-yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Son bir haftada AS nedeni işe devamsızlık saatleri, absenteeism, presenteeism ve toplam iş üretkenliği kaybı oranları iş instabilitesi yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Fabreguet ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada AS-WIS skorunun BASDAI, BASFI ve VAS hasta global skorları ile korelasyonları anlamlı ancak orta düzeyde bulunmuştur. Çalışmamızda ASWIS skoru ile presenteeism, toplam iş üretkenlik kaybı, günlük aktivitelerde bozulma, BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun süresi ve şiddeti, periferik ağrı şiddeti, ASDAS-CRP skoru ilişkili bulunmuştur.

Taser ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada BASDAI, BASFI, BASMI ve BASRI skorları WPAI-2, WPAI-3 ve WPAI-4 ile orta düzeyde ilişkili bulunmuştur. ASQoL skoru ve işe devamsızlığın uzunluğu (gün/yıl) tüm WPAI bileşenleri ile ilişkili bulunmuştur. Sabah tutukluğunun uzunluğu ve entesopati-ağrı skoru da WPAI-4 ile zayıf olarak ilişkili bulunmuştur. Laboratuvar testleri, kardiyopulmoner fonksiyonlar ve eklem dışı tutulum ise WPAI bileşenleri ile ilişkili bulunmamıştır.

Öncü ve ark. (125) tarafından 46 çalışan hastada yapılan çalışmada WPAI-1 ile BASDAI ve iş memnuniyeti düzeyi arasındaki ilişkinin oldukça anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca WPAI-1 ile ASQoL, sabah tutukluğu, BASFI, ağır kaldırma, işe dönme korkusu ve işle ilgili stres düzeyi arasındaki ilişki orta düzeyde anlamlı bulunmuştur. WPAI-1 ile meslek türü arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca, ağır kaldırma hariç, işle ilgili fiziksel faktörlerin hiçbirinin WPAI-1 ile bir ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda WPAI-1 ile BASMI skoru ve CRP zayıf derece ve toplam iş üretkenliği kaybı orta derece ilişkili bulunurken; BASDAI ve BASFI skoru ile ilişkili bulunmamıştır. WPAI-2 ile toplam iş üretkenlik kaybı, günlük aktivitelerde bozulma, BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, periferik ağrı şiddeti, ASDAS-CRP skoru ilişkili bulunmuştur. WPAI-3 ile günlük aktivitelerde bozulma, BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, CRP, ASDAS-CRP skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, periferik ağrı şiddeti ilişkili bulunmuştur. WPAI-4 ile BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, periferik ağrı şiddeti, ASDAS-CRP skoru ilişkili bulunmuştur.

Taser ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada hem hastalıkla ilgili (göğüs ekspansiyonu, lateral lomber omurga mobilitesi, ASQoL, komorbiditeler) hem de işle ilgili (toplam iş üretkenliği kaybı, iş değişikliği, yıllık gelir, son bir yıl işe devamsızlık gün sayısı) faktörlerin, iş instabilitesi, iş verimliliği ve günlük yaşamdaki bozulma için prediktif olduğu gösterilmiştir.

Macfarlane ve ark. (126) tarafından 1188 AS hastası ile yapılan çalışmada; işten alıkoyma en güçlü şekilde önceki absenteeismle ilişkili; absenteeism en güçlü şekilde önceki presenteeism, emek yoğun bir iş ve periferik eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek hastalık aktivitesi, yorgunluk, emek yoğun bir iş ve daha zayıf fiziksel işlev bağımsız olarak gelecekteki presenteeism ile ilişkili bulunmuştur.

Boonen ve ark. (2) tarafından 80 çalışan AS hastası ile yapılan çalışmada BASFI; presenteeism ve toplam iş üretkenliği kaybıyla ilişkilendirilmiştir, ancak absenteeism ile ilişkilendirilmemiştir. ASDAS; absenteeism ile ilişkili bulunmuştur ancak presenteeism veya toplam iş üretkenliği kaybıyla ilişkilendirilmemiştir.

Öncü ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada; absenteeismi öngören faktörlerin iş memnuniyeti düzeyi ve BASDAI skoru olduğu saptanmıştır. BASDAI'de 1 puanlık bir artışın, uzun dönem işe devamsızlık (>30 gün) riskini 3.5 kat artırırken, iş memnuniyeti ile birlikte aynı artışın, kısa dönem işe devamsızlık (<31 gün) riskinde 1.13 kat artışa neden olacağı bildirilmiştir.

Tu ve ark. (127) tarafından Çin'de yapılan ve 91 AS hastasının dahil edildiği çalışmada; absenteeismi ön gören tek faktörün hastalık süresi olduğu saptanmıştır. Presenteeismi ön gören faktörler hastalık süresi, BASFI ve ASQoL skoru; toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulmayı öngören faktörler ise BASFI ve ASQoL skoru olmuştur.

Farklı çalışmaların çok değişkenli analizi, son bir yıl işe devamsızlık gün sayısının (4), ağır yük taşıma ve birden fazla periferik eklem tutulumunun (128), BASDAI ve depresyonun (129), yaş, sigara içme ve ASDAS-CRP skorunun (2), BASFI skorunun (130) absenteeism için prediktif olduğunu göstermiştir. Benzer çalışmalar, göğüs ekspansiyonu, AS-WIS skoru, yıllık gelir, AS nedeni iş değişikliği, ASQoL skoru, komorbiditeler ve lateral lomber omurga mobilitesinin (4) hasta ve hekim global puanlarının (131), yüksek hastalık aktivitesi, ağrı, yaşam kalitesi ve BASFI skorunun (132), kadın cinsiyet ve iş arkadaşlarıyla ilişkinin (2), anksiyete ve depresyonun (129) presenteeism için prediktif olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ise iş instabilitesinin, lateral lomber omurga mobilitesi azaldıkça arttığı; ASQOL skorları ve presenteeism arttıkça arttığı bulunmuştur. Son bir yılda işe devamsızlık ve CRP düzeyi arttıkça absenteeism artmıştır. Aile öyküsü olanlarda absenteeism daha az olduğu; sırt ağrısı VAS skoru arttıkça absenteeism azaldığı bulunmuştur. Hastaların eğitim düzeyi arttıkça presenteeism azalmış; BASFI ve ASWIS skoru arttıkça presenteeism artmıştır. Masabaşı çalışmanın toplam iş üretkenliği kaybını azalmış; son bir yılda işe devamsızlık, BASMI ve ASWIS skorları arttıkça toplam iş üretkenliği kaybı artmıştır. Hastalık nedeni iş değiştirmemenin ve sigara kullanımının toplam iş üretkenliği kaybını artırdığı bulunmuştur. İş yerinde uzun süre oturma ve ayakta durmanın ve CRP düzeylerinde artışın günlük aktivitelerde bozulmayı azalttığı;

ASQoL, BASFI ve ASWIS skorlarında artışın günlük aktivitelerde bozulmayı arttırdığı bulunmuştur.

Ward ve Kuzis (133), absenteeism veya uzun süreli işe devamsızlık ile fiziksel olarak zorlu işler arasında bir ilişki olduğunu doğrulayamamıştır. Boonen ve ark. (134), hastalıkla ilgili değişkenleri ve çevresel faktörleri birlikte değerlendirdiği 3 uluslu (Fransa, Belçika ve Hollanda) bir çalışmada; BASFI skorundan bağımsız olarak bedensel işlerin işe devamsızlık dönemleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise bedensel iş yapmanın absenteeism ile ilişkisi doğrulanamazken; masa başı iş yapanlarda toplam iş üretkenliği kaybının azaldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda dört hasta (%4) işten alıkoyma (%2) veya AS ilişkili emeklilik (%2) nedeniyle işsizdi. Bu, resmi istihdam istatistikleri tarafından bildirilen genel nüfusun işsizlik oranı (%11,4) ile karşılaştırılabilir (135). Sonuçlarımızın aksine, Hollanda'daki AS'li hastalarda işten alıkoymanın genel popülasyona göre üç kat daha fazla olduğu tahmin edilmiştir (122). Farklı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur çünkü çalışmalar arasında bedensel ve masabaşı çalışanlarının oranları, AS dışı komorbiditeleri olan hastaların oranları ve yerel istihdam sistemlerinin mevcudiyeti gibi hasta popülasyonlarında belirgin farklılıklar vardır.

Bu çalışmada AS nedenli iş değiştirme oranı %14 bulunmuştur; bu değer Taser ve ark. (4) tarafından ülkemizde yapılan ve AS'li hastalarda bildirilen %17.9'luk oran ile uyumludur.

Akkoç ve ark. (1) tarafından 648 AS tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada; ortalama Pt-GDA (Hastanın Global Hastalık Aktivitesi), Ağrı-VAS, BASDAI ve BASFI skorları erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunurken, EQ-5D ve BASMI skorları benzer saptanmıştır. Bu çalışmada AS hastaları için ortalama yıllık sağlık maliyetleri 4.335,20 € (Euro) olarak hesaplanmıştır. Toplam harcamaların en önemli payı medikasyon maliyetlerinden (4.032,73 €) oluşurken, bunu ayaktan hasta maliyeti (225,02 €), AS ile ilgili girişimler (akupunktur, homeopati...) (47,47 €) ve yatan hasta maliyeti (29,98 €) izlemiştir. Bu çalışmadaki AS hastalarının neredeyse %55'i çalışmaktaydı ve çalışan hastaların işe devamsızlık nedenli yıllık iş günleri kaybı ortalama 414,16 €'ya mal olmuştur.

Son bir yılda AS ilişkili maliyetler (yeni ev, araba, özel ekipman) 2.008,07 € ve bakıcı maliyetleri 778,70 €'ya mal olmuştur.

Çalışmamızda ise kadın hastalarda BASDAI skorlarının erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. BASDAI değeri 4'ün altında olan hastalar inaktif; ≥ 4 olan hastalar aktif hastalık olarak değerlendirildiğinde kadın hastalarda aktif hastalık sıklığının erkek hastalara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir. Erkek hastalarda ortalama BASMI skorunun kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. ASDAS-CRP, BASFI, ASQoL skorlarında ise cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. AS hastaları için yıllık ortalama sağlık bakımı maliyeti 3.782,76 € olarak hesaplanmıştır. Tüm maliyetlerin en önemli kısmını medikasyon maliyetleri oluşturmuştur (3.674,89 €). Bunu tetkik maliyeti (44,07 €), ayaktan hasta maliyeti (30,19 €), sosyal güvence tarafından karşılanmayan ve hastaların %5'ini etkileyen fizyoterapi maliyeti (17,76 €), konsültasyon maliyeti (10,13 €), günübirlik yatış maliyeti (5,69 €) ve yatan hasta maliyeti (0.0 €) izlemiştir. Çalışmamızda daha önceki çalışmalara göre direkt maliyetlerin daha düşük saptanmasının nedeni çalışmanın pandemi döneminde yürütülmesi ve bu dönemde AS hastalarının hastane başvurularının azalması ve medikasyonlarına kısmen ara vermiş olmaları olabilir.

Çalışmaya alınan AS hastalarının 87 tanesi aktif olarak çalışmaktaydı. Bunların içinde 10 kişi (%11) son bir yılda üretkenlik kaybı tariflemiş ve ortalama 1.059,62 € üretkenlik kaybı maliyetine neden olmuştur. Aktif olarak çalışan hastaların içinde 72 kişi (%83) son bir yılda AS ilişkili işe devamsızlık tariflemiş ve ortalama 313,42 € yıllık iş günü kaybı maliyetine neden olmuştur. Hastalar içinde 34 kişi (%34) özel harcama-bakıcı ile ilişkili ortalama 368,49 €; 2 kişi (%2) AS ilişki emeklilik ve 1 kişi (%1) AS ilişkili sağlık problemleri nedeniyle işten alıkoyma ve bunlarla ilişkili gelir kaybı tariflemiş ve ortalama 122,63 € maliyete neden olmuştur. Transport-konaklama maliyeti ise ortalama 27,22 € bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar BASDAI skorlarına göre gruplandırılmış ve gruplar arasında maliyetler karşılaştırılmıştır. Medikasyon maliyeti ve toplam direkt

maliyetler BASDAI<4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni anti-TNF ilaç maliyetlerinin toplam medikasyon maliyetinin %99.6'sını oluşturmaları ve BASDAI≥4 olan grupta hastaların %74.3'ü anti-TNF kullanmakta iken; BASDAI<4 olan grupta %90.8'inin anti-TNF kullanması olabilir. Özel harcama-bakıcı maliyeti ve toplam indirekt maliyetler BASDAI<4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Diğer maliyetlerde BASDAI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Biyolojik tedavi kullanımının kadın hastalarda erkek hastalara göre daha az yaygın olduğuna dikkat edilmelidir. Bunun nedeni büyük olasılıkla, daha önce bildirildiği gibi hastalık aktivitesini olumsuz etkileyen, AS'ye eşlik eden fibromiyaljinin kadın hastalarda nispeten yaygın varlığıdır.

Cooksey ve ark. (136) tarafından Birleşik Krallık'ta yürütülen 400 AS tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada toplam direkt maliyet (ayaktan hasta, yatan hasta, reçete, konsültasyon, fizyoterapi ve tetkik maliyetleri) 3230 €/hasta/yıl olarak tahmin edilmiştir. AS ile ilgili sağlık hizmetleri maliyeti farklı ülkelerde farklılık göstermektedir ve işle ilgili maliyetleri menşe ülke dışında karşılaştırmak zordur. Bu çalışmada, AS'nin toplam maliyetinin yılda hasta başına 19.016 € olarak tahmin edildiği ve maliyetin büyük bölümünün işle ilgili maliyetlerin bir sonucu olduğu bildirilmiştir. Absenteeism ve presenteeism nedeniyle ortaya çıkan maliyetler fonksiyonel bozulma ile ilişkilendirilirken, ikisi de cinsiyet ile ilişkilendirilmemiştir. Ek olarak, AS'ye bağlı absenteeism maliyetleri daha düşük yaşla ilişkilendirilirken, işte presenteeism maliyetleri daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (136).

Çalışmamızda maliyet hesaplamalarında human capital yaklaşımı kullanılmış, böylece verimlilik maliyetleri dahil edilmiştir. Sonuç olarak AS'li hastaların önemli maliyetlere maruz kaldıklarını bulduk. AS'nin toplam maliyetinin 5.495,67 €/kişi/yıl olduğunu tahmin ettik.

Çalışmamızda iş instabilitesi ile anti-TNF tedavi arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamadık. Bunun nedeni hastaların hastalık süresinin uzun olması ve

muhtemelen daha ağır bir hastalık geçirmeleri olabilir. TNF blokerlerinin iş instabilitesi üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir. Daha ileri çalışmalar anti-TNF tedavisinin iş instabilitesi üzerindeki etkisini doğrularsa, bu tedavilerin maliyetleri kısmen iş kaybıyla ilişkili ekonomik maliyetlerdeki azalmayla dengelenebilir.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı, AS-WIS'in iş kaybı için prediktif değerini incelemeye izin vermeyen kesitsel doğasıdır. Çalışmamızda iş sonuçları için prediktif olabilecek psikososyal konular (işe dönme korkusu, işle ilgili stres ve iş memnuniyeti) değerlendirilmemiştir. Ayrıca tüm hastalara üçüncü basamak tıp merkezlerinde tanı konmuş olması ve biyolojik tedavi alan AS hastalarının yüksek oranı çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ortalama absenteeism %7.4, presenteeism %33.8, toplam iş üretkenliği kaybı %38.6 ve günlük aktivitelerde bozulma %31.8 saptanmıştır. Çalışan hastaların %19.5'i son bir hafta içerisinde absenteeism, %77'si ise presenteeism; tüm hastaların %78'i son bir haftada günlük aktivitelerinde bozulma tariflemiştir. Absenteeism, presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma BASDAI $\geq$ 4 grubunda BASDAI $<$ 4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

87 çalışan AS hastasının %43.7'sinin orta-yüksek iş instabilitesine sahip olduğu ve son bir yılda ortalama 10.3 iş gününde devamsızlık olduğu saptanmıştır. İş instabilitesi yüksek hastalarda son bir yılda AS nedeni ile devamsızlık gün sayısı, absenteeism, presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Spesifik hastalık göstergeleri (ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI), ASQoL ve VAS hasta global değerlendirmesi, orta ile yüksek iş instabilitesi olan grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle, AS'de genel sağlık koşulları ve hastalık aktivitesi iyileştirilirse, iş instabilitesi potansiyel olarak azalabilir.

ASWIS skoru ile presenteeism, toplam iş üretkenlik kaybı, günlük aktivitelerde bozulma, BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, periferik ağrı şiddeti, ASDAS-CRP skoru ilişkili bulunmuştur. Absenteeism ile BASMI ve CRP zayıf derece ve toplam iş üretkenliği kaybı orta derece ilişkili bulunurken; BASDAI ve BASFI ile ilişkili bulunmamıştır. Presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma ile BASMI, BASFI, BASDAI, VAS hasta global skoru, sırt ağrısının şiddeti, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, periferik ağrı şiddeti, ASDAS-CRP skoru ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda sırt ağrısının şiddeti, lateral lomber omurga mobilitesi, BASMI, BASFI, ASQoL skoru, CRP düzeyi, sigara kullanımı, eğitim durumu, aile öyküsü, AS nedenli iş değiştirmemiş olma, yapılan iş, son bir yıl işe devamsızlık gün sayısı, presenteeism, uzun süre oturarak veya ayakta çalışma faktörlerinin iş instabilitesi, iş verimi ve günlük aktivitelerde bozulma için prediktif olduğu gösterilmiştir.

AS hastaları için yıllık ortalama sağlık bakımı maliyeti 3.782,76 € olarak hesaplanmıştır. Tüm maliyetlerin en önemli kısmını medikasyon maliyetleri oluşturmuştur (3.674,89 €). Sağlık bakımı maliyetleri dışında iş ile ilgili maliyetler de tüm maliyetlerin içinde önemli bir oran tutmaktadır ve AS'nin ülke ekonomisine olan olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Bu nedenle işi elde tutmayı en üst düzeye çıkarmak, AS'de çok önemli görünmektedir.

AS, hastalığın sosyoekonomik yükünü hafifletmek için işten alıkoymadan önce tedavi edilebilir. İş verimliliğindeki bozulma ve iş instabilitesi erken fark edilirse, uygun klinik ve işyeri müdahaleleri ile işten alıkoyma riski azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin AS hastalarında iş instabilitesi riskini değerlendirmesi gerekli görünmektedir.

Sonuç olarak, biyolojik çağda, AS'de iş instabilitesi bir sorun olmaya devam etmektedir. AS-WIS'in işte kalma açısından prediktif geçerliliği ayrıca değerlendirilmelidir.

7. ÖZET

AS primer olarak aksiyel iskeleti etkiler ve aksiyel, artiküler ve ekstraartiküler belirtiler, işlevsellikte bozulmaya ve hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. AS erken yaşlarda başladığı ve işten alıkoyma ve iş üretkenliği kaybı ile ilgili önemli problemlere neden olduğu için ömür boyu ekonomik yükü fazladır. Çalışan AS hastalarında, hastalığın iş verimliliği, iş instabilitesi ve işe devamsızlık üzerindeki etkisi sınırlı olarak incelenmiştir. Bazı çalışmalarda iş ile ilgili ölçütlere etki eden faktörler incelenmiştir. Günümüze kadar bu faktörlerden hangisinin iş ölçütleri sonuçları üzerinde etkisi olduğu hakkında fikir birliği yoktur. Bu çalışmada AS hastalarında klinik ve iş ile ilgili faktörlerin iş verimliliğinin azalması ve işe devamsızlık üzerindeki etkisi; hastalığın ve iş ile ilgili sonuç ölçütlerinin ülke ekonomisine maliyetinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji polikliniğine başvuran Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 100 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, sosyodemografik ve çalışma özellikleri kaydedildi. AS hastalık aktivitesi BASDAI ve ASDAS-CRP ölçeği ile, fonksiyonel kapasite BASFI ölçütü ile, spinal ve kalça mobilitesi BASMI ölçütü ile, yaşam kalitesi ASQoL indeksi ile değerlendirildi. İş ile ilgili ölçütlerin değerlendirilmesi için WPAI-SpA ve AS-WIS kullanıldı. Maliyet değerlendirmesinde direkt ve indirekt maliyetler hesaplandı. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

Çalışmamızda ortalama absenteeism %7.4, presentesism %33.8 ve toplam iş üretkenliği kaybı %38.6, günlük aktivitelerde bozulma %31.8 saptanmıştır. Bu ölçütler BASDAI $\geq$ 4 grubunda BASDAI<4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 87 çalışan AS hastasının %43.7'sinin orta-yüksek iş instabilitesine sahip olduğu ve son bir yılda ortalama 10.3 iş gününde devamsızlık olduğu saptanmıştır. İş instabilitesi yüksek hastalarda son bir yılda

AS nedenli işe devamsızlık gün sayısı, absenteeism, presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

ASWIS skoru ile presenteeism, toplam iş üretkenlik kaybı, günlük aktivitelerde bozulma, BASMI, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, VAS hasta global skoru, sırt ağrısı, sabah tutukluğu, periferik ağrı şiddeti ilişkili bulunmuştur. Absenteeism ile BASMI skoru ve CRP düzeyi zayıf derece ve toplam iş üretkenliği kaybı orta derece ilişkili bulunmuştur. Presenteeism, toplam iş üretkenliği kaybı ve günlük aktivitelerde bozulma ile BASMI, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, VAS hasta global skoru, sırt ağrısı, sabah tutukluğu ve periferik ağrı şiddeti ilişkili bulunmuştur. Sırt ağrısı, lateral lomber omurga mobilitesi, BASMI, BASFI, ASQoL skoru, CRP düzeyi, sigara kullanımı, eğitim durumu, aile öyküsü, AS nedenli iş değiştirmemiş olma, yapılan iş, son bir yıl işe devamsızlık gün sayısı, presenteeism, uzun süre oturarak veya ayakta çalışma faktörlerinin iş instabilitesi, iş verimi ve günlük aktivitelerde bozulma için prediktif olduğu gösterilmiştir.

AS hastaları için yıllık ortalama maliyeti 5.495,67 €/kişi/yıl olarak hesapladık. Tüm maliyetlerin en önemli kısmını medikasyon maliyetleri oluşturmuştur. Sağlık bakımı maliyetleri dışında işsizlik, işe devamsızlık ve iş üretkenliği kaybı ilişkili maliyetler de tüm maliyetlerin içinde önemli bir oran tutmaktadır ve AS'nin ülke ekonomisine olan olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Bu nedenle işi elde tutmayı en üst düzeye çıkarmak, AS'de çok önemli görünmektedir. AS, hastalığın sosyoekonomik yükünü hafifletmek için işten alıkoymadan önce tedavi edilebilir. İş verimliliğindeki bozulma ve iş instabilitesi erken fark edilirse, uygun klinik ve işyeri müdahaleleri ile işten alıkoyma riski azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin AS hastalarında iş instabilitesi riskini değerlendirmesi gerekli görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: ankilozan spondilit, iş instabilitesi, absenteeism, presenteeism, iş verimliliği

8. ABSTRACT

AS primarily affects the axial skeleton and axial, articular, and extra-articular manifestations can result in impairment of functionality and reduction in the patient's health-related quality of life. AS begins at an early age and causes significant problems with work retention and work productivity, so it has a high lifetime economic burden. The impact of illness on work productivity, work instability and work disability in working AS patients has been limitedly studied. In some studies, factors affecting work outcomes examined. To date, there is no consensus on which of these factors has an impact on work outcomes. In this study, it is aimed to examine the effect of clinical and work-related factors on decreased work productivity, work disability and the cost of the disease to the country's economy in AS patients.

The study included 100 patients diagnosed with AS according to the modified New York criteria, who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation-Rheumatology outpatient clinic of Akdeniz University Medical Faculty Hospital. The clinical, sociodemographic and work characteristics of the patients were recorded. Disease activity was evaluated with the BASDAI and ASDAS-CRP scale. Functional capacity was evaluated with the BASFI scale. Spinal and hip mobility were evaluated with the BASMI scale, and quality of life was evaluated with the ASQoL index. WPAI-SpA and AS-WIS were used to evaluate work outcomes. In cost evaluation, direct and indirect costs were calculated. The SAS 9.4 program was used for the statistical analysis of the data obtained in the study. A value of 0.05 was accepted as the level of significance in the entire study.

In our study, average absenteeism was 7.4%, presenteeism was 33.8%, overall work productivity loss was 38.6%, and daily activity impairment was 31.8%. Absenteeism, presenteeism, overall work productivity loss and daily activity impairment were found to be significantly higher in the BASDAI $\geq$ 4 group than in the BASDAI $<$ 4 group. It was determined that 43.7% of 87 working AS patients had moderate-to-high work instability, and there was an average of 10.3 working

days of sick leave in the last year. In patients with high job instability, the rate of absenteeism, presenteeism, overall work productivity loss, and daily activity impairment were found to be significantly higher in the last year due to AS.

ASWIS score was associated with presenteeism, overall work productivity loss, daily activity impairment, BASMI, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, VAS patient global score, back pain, morning stiffness, and peripheral pain severity. Absenteeism was weakly associated with BASMI score and CRP level and moderately with overall work productivity loss. BASMI, BASFI, BASDAI, ASDAS-CRP, VAS patient global score, back pain, morning stiffness, and peripheral pain severity were associated with presenteeism, overall work productivity loss and daily activity impairment. Factors such as back pain, lateral lumbar spine mobility, BASMI, BASFI, ASQoL score, CRP level, smoking, educational status, family history of AS, not changing job due to AS, job type, number of sick leave days in the last year, presenteeism, prolonged sitting or standing at work have been shown to be predictive for work instability, work productivity, and impairment in daily activities.

We calculated the mean annual cost for AS patients as € 5,495.67/person/year. Medication costs constituted the most important part of all costs. Apart from health care costs, costs associated with unemployment, absenteeism and presenteeism also account for a significant proportion of all costs, revealing the negative impact of AS on the country's economy. This is why maximizing business retention seems crucial in AS. AS can be treated prior to work disability to alleviate the socioeconomic burden of the disease. If work instability and impairment in work productivity are detected early, the risk of work disability can be reduced or eliminated with appropriate clinical and workplace interventions. Therefore, it seems necessary for clinicians to assess the risk of work instability in AS patients.

Key words: ankylosing spondylitis, work instability, absenteeism, presenteeism, work productivity

9. KAYNAKLAR

1. Akkoç N, Direskeneli H, Erdem H, Gül A, Kabasakal Y, Kiraz S, et al. Direct and indirect costs associated with ankylosing spondylitis and related disease activity scores in Turkey. *Rheumatol Int.* 2015;35:1473-8.
2. Boonen A, Boone C, Albert A, Mielants H. Understanding limitations in at-work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: the role of work-related contextual factors. *J Rheumatol.* 2015;42:93-100.
3. Maksymowych WP, Gladman D, Rahman P, Boonen A, Bykerk V, Choquette D, et al. The Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis: a national multidisciplinary stakeholder project. *J Rheumatol.* 2007;34:2273-84.
4. Taser B, Ayhan FF, Borman P. The importance of quality of life for work outcomes in patients with ankylosing spondylitis - a cross-sectional study. *Acta Reumatol Port.* 2017;42:300-9.
5. Fabreguet I, Koumakis E, Burki V, Durnez A, Elhai M, Meyer M, et al. Assessment of work instability in spondyloarthritis: a cross-sectional study using the ankylosing spondylitis work instability scale. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:333-7.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
7. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229.
8. Hawkins BR, Dawkins RL, Christiansen FT, Zilko PJ. Use of the B27 test in the diagnosis of ankylosing spondylitis: a statistical evaluation. *Arthritis Rheum.* 1981;24: 743-6.

9. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:633-8.
10. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(suppl 3):iii8-iii18.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717-27.
12. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297.
13. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2942-53.
14. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R95.
15. Noordenbos T, Yermenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:99-109.
16. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823-8.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-43.
18. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241-9.

19. van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br J Rheumatol*. 1983;22:18-19.
20. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:883-886.
21. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*. 2016;48:510-8.
22. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:29-48.
23. Aschermann S, Englbrecht M, Bergua A, Spriewald BM, Said-Nahal R, Breban M, et al. Presence of HLA-B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway. *Joint Bone Spine*. 2016;83:43-6.
24. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186:2672-80.
25. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:81-91.
26. Nagy SZ, Riler LE, Newby LG. A social epidemiology of back pain in a general population. *J Chronic Dis*. 1973;26:769-79.
27. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine*. 1987;12:264-8.
28. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54:569-78.
29. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:501-12.
30. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237:2613-4.
31. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with

- chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.
32. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology.* 2010;49:73-81.
 33. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:233-7.
 34. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *Rheumatology.* 2001;28:2283-8.
 35. Jennings F, Lambert E, Fredericson M. Rheumatic diseases presenting as sports-related injuries. *Sports Med.* 2008;38:917-30.
 36. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1994 Oct;21:1883-7.
 37. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663-76.
 38. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1373-8.
 39. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brézin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology.* 2004;111:802-9.
 40. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37: 23-31.
 41. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. 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.
42. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997;127:621-9.
43. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:551-5.
44. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1921-5.
45. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulm Med*. 2012;2012:965956.
46. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1538.
47. Nabokov AV, Shabunin MA, Smirnov AV. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1172-5.
48. Akgol G, Kamanl A, Ozgocmen S. Evidence for inflammation-induced bone loss in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2014;53:497-501.
49. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2001;12:605-9.
50. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;68(2):282-98.
51. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-39.

52. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2003;14:995-1000.
53. Langlois S, Cedoz JP, Lohse A, Toussiot E, Wendling D. Aseptic discitis in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective study of 14 cases. *Joint Bone Spine.* 2005;72:248-53.
54. Lim KL, Chaudhuri K, Johnston RA, Sturrock RD. Cervical spondylodiscitis in a patient with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1034-6.
55. Wysham KD, Murray SG, Hills N, Yelin E, Gensler LS. Cervical Spine Fracture and Other Diagnoses Associated with Mortality in Hospitalized Ankylosing Spondylitis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;1-30.
56. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Mellström D, Lorentzon M, Hilme E, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol.* 2012;39:1987-95.
57. Levine DS, Forbat SM, Saifuddin A. MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Radiol.* 2004;59:400-13.
58. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis—a controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:660-3.
59. Grisolia A, Bell RL, Peltier LF. Fractures and dislocations of the spine complicating ankylosing spondylitis: a report of six cases. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;422:129-34.
60. Chou LW, Lo SF, Kao MJ, Jim YF, Cho DY. Ankylosing spondylitis manifested by spontaneous anterior atlantoaxial subluxation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:952-5.
61. Lee JS, Lee S, Bang SY, Choi KS, Joo KB, Kim YB, et al. Prevalence and risk factors of anterior atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2321-6.
62. Ginsburg WW, Cohen MD, Miller GM, Bartleson JD. Posterior vertebral body erosion by arachnoid diverticula in cauda equina syndrome: an unusual manifestation of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1997;24:1417-20.

63. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L, et al. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord.* 2001;14:427-33.
64. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1218-24.
65. Assassi S, Weisman MH, Lee M, Savage L, Diekman L, Graham TA, et al. New Population-Based Reference Values for Spinal Mobility Measures Based on the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2628-37.
66. Juanola Roura X, Collantes Estévez E, León Vázquez F, Torres Villamor A, García Yébenes MJ, Queiro Silva R, et al. Recommendations for the detection, study and referral of inflammatory low-back pain in primary care. *Reumatol Clin.* 2015;11:90-8.
67. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology.* 2010;49:536-41
68. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol.* 2013;40:2038-41.
69. Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, Ward M, Davis JC. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1420-6.
70. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435-44.
71. Gamez-Nava JI, de la Cerda-Trujillo LF, Vazquez-Villegas ML, Cons-Molina F, Alcaraz-Lopez MF, Zavaleta-Muñoz SA, et al. Association between bone turnover markers, clinical variables, spinal syndesmophytes and bone mineral density in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2016;1-11.

72. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol.* 2014;41:1349-56.
73. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1977;20: 909-12.
74. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
75. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol.* 1988;15:1109-14.
76. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:697-735.
77. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:910-5.
78. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413-8.
79. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, Hørslev-Petersen K, Jurik AG, Nielsen S, et al. Limited Reliability of Radiographic Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Suspected Early spondyloarthritis. *Jour Rheum.* 2017;44.
80. Bennet P, Burch T. New York Symposium on population studies in the rheumatic diseases: new diagnostic criteria. *Bull Rheum Dis.* 1966;17:453-8.
81. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28:40-3.

82. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:766-71.
83. Althoff CE, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, et al. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:967-73.
84. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(suppl 2):ii1-ii44.
85. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000-8.
86. Tomero E, Mulero J, de Miguel E, Fernández-Espartero C, Gobbo M, Descalzo MA, et al. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:353-60.
87. Maksymowych WP. The role of MRI in the evaluation of spondyloarthritis: a clinician's guide. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1447-55.
88. Puhakka KB, Melsen F, Jurik AG, Boel LW, Vesterby A, Egund N. MR imaging of the normal sacroiliac joint with correlation to histology. *Skeletal Radiol*. 2004;33:15-28.
89. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1520-7.
90. Weber U, Lambert RG, Pedersen SJ, Hodler J, Østergaard M, Maksymowych WP. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of MRI in early spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1763-71.
91. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:573-604.

92. Bochkova AG, Levshakova AV, Bunchuk NV, Braun J. Spinal inflammation lesions as detected by magnetic resonance imaging in patients with early ankylosing spondylitis are more often observed in posterior structures of the spine. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:749-55.
93. Wienands K, Lukas P, Albrecht HJ. Clinical value of MR tomography of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol*. 1990;49:356-60.
94. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal magnetic resonance imaging (MRI) lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis (SpA)—a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1278-88.
95. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1819-25.
96. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21: 2286-91.
97. Shih TT, Chen PQ, Li YW, Hsu CY. Spinal fractures and pseudoarthrosis complicating ankylosing spondylitis: MRI manifestation and clinical significance. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:164-70.
98. Vinson EN, Major NM. MR imaging of ankylosing spondylitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003;7:103-13.
99. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. . Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:710-7.
100. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-7.

101. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1921-5.
102. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
103. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1205-15.
104. Amor B, Dougados M, Lestrat V, Menkes CJ, Roux H, et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62:10-15.
105. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:60-4.
106. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756-65.
107. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1623-9.
108. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1616-22.
109. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results

- from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1438-43.
110. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J.. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58:929-38.
 111. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12:665-81.
 112. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. 2005. 64: 1761-4.
 113. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years—early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1690-9.
 114. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction of spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1646-52.
 115. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J.. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:665-70.
 116. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1981-91.
 117. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab Efficacy in Anti-TNF-naïve and Anti-TNF-experienced Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:571-92.

118. Duruöz MT, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013;33:2717-22.
119. Ozcan E, Esmaeilzadeh S, Sen EI, Rezvani A, Baysak T, Karan A. Turkish Adaptation and Validity of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Ankylosing Spondylitis. *PM&R.* 2014;6:205.
120. Küçükdeveci AA, Ataman Ş, Genç A, Kutlay Ş, Elhan AH, Öztuna D, et al. Adaptation and validation of the Ankylosing Spondylitis Work Instability Scale (AS-WIS) for use in Turkey. *Rheumatol Int.* 2015;35:125-31.
121. Boonen A, de Vet H, van der Heijde D, van der Linden S. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis. A systematic literature review. *J Rheumatol.* 2001;28:1056-62.
122. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewé R, Schouten H et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1033-9.
123. Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:812-9.
124. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:353-8.
125. Öncü J, Başoğlu F, Kuran B. Work Absenteeism and Its Determinant Factors in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study *Archives of Rheumatology* 2014;29:001-7.
126. Macfarlane GJ, Shim J, Jones GT, Walker-Bone K, Pathan E, Dean LE. Identifying Persons with Axial Spondyloarthritis At Risk of Poor Work Outcome: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol.* 2019;46(7):867-8.

127. Tu L, Xie Y, Liao Z, Jiang Y, Lv Q, Cao S, et al. Cost of Illness, Quality of Life, and Work Outcomes in Active Ankylosing Spondylitis Patients Treated With Adalimumab in China. *Front Public Health*. 2020;8:602334.
128. Guillemin F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1001-6.
129. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt A, Packham JC. Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK. *Scand J Rheumatol* 2011;40:34-40.
130. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1123-8.
131. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R124.
132. Haglund E, Bremander A, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF. Work productivity in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis. *Rheumatology* 2013;52:1708–14.
133. Ward MM, Kuzis S. Risk factors for work disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28:315-21.
134. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Molken M, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002;61:429-37.
135. Türkiye İstatistik Kurumu. İşgücü İstatistikleri, Ocak 2022 (online). 10 March 2022, posting date. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İsgucu-Istatistikleri-Ocak-2022-45644>
136. Cooksey R, Husain MJ, Brophy S, Davies H, Rahman MA, Atkinson MD, et al. The cost of ankylosing spondylitis in the UK using linked routine and patient-reported survey data. *PLoS ONE*. 2015;0:e0126105.

10. EKLER

EK-1: BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi)

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

1. Yaşadığınız halsizlik ve yorgunluğunuzun seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

2. Ankilozan Spondilite bağlı yaşadığınız boyun, bel ve kalça ağrınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

3. Boyun bel ve kalça haricindeki eklemlerdeki ağrı ve şişliğin seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

4. Herhangi bir vücut bölgenizdeki dokunma ve baskı sonucu oluşan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

5. Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tariff edersiniz?

Yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Şiddetli

6. Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

Yok | | | | Çok Daha Uzun
Yarım Saat 1 Saat 1.5 Saat 2 Saat

EK-2: ASDAS-CRP

(Ankylosing Spodylitis Disease Activity Score- C Reaktive Protein)

1. Sırt ağrısı şiddeti (0-10)
2. Sabah tutukluğunun süresi (0-10)
3. Hastalık aktivitesi hasta global değerlendirmesi (0-10)
4. Periferik eklemlerde ağrı/şişlik şiddeti (0-10)
5. CRP (mg/L)



EK-3: BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi)

Sorularda belirtilen aktiviteleri ne ölçüde yapabildiğinizi göstermek için lütfen çizgi üzerinde sizi en iyi ifade ettiğini düşündüğünüz yeri işaretleyiniz.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
7. Bir yürüme aracı veya merdiven tırabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız
10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak
Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkansız

EK-4: BASMI (Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi)

1. Lateral Lomber Fleksiyon

> 20	18–20	15,9–18,9	13,8–15,8	11,7–13,79	9,6–11,6	7,5–9,5	5,4–7,4	3,3–5,3	1,2–3,2	< 1,2
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Tragus-duvar Mesafesi

< 10	10–12	13–15	16–18	19–21	22–24	25–27	28–30	31–33	34–36	> 36
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

3. Lomber Fleksiyon (Modifiye Schober)

> 7,0	6,4–7,0	5,7–6,3	5,0–5,6	4,3–4,9	3,6–4,2	2,9–3,5	2,2–2,8	1,5–2,1	0,8–1,4	< 0,8
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Maksimal İntermalleolar Mesafe

> 119	110–119	100–109	90–99	80–89	70–79	60–69	50–59	40–49	30–39	< 30
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Servikal Rotasyon

> 85	76,6–85	68,1–76,5	59,6–68,0	51,1–59,5	42,6–51,0	34,1–42,5	25,6–34,0	17,1–25,5	8,6–17,0	< 8,6
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

EK-5 ASQoL (Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi İndeksi)

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyunuz ve sizin şu anki durumunuza en uygun olan **tek** seçeneği işaretleyiniz.

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

EK-6: WPAI-SpA

(İş Verimi ve Faaliyetlerinde Bozulma Anketi -Spondiloartropati)

Aşağıdaki sorular, ankilozan spondilitinizin çalışabilmenizi ve günlük faaliyetlerinizi yürütebilmenizi nasıl etkilediği ile ilgilidir. Lütfen aşağıda belirtildiği gibi yanıtlarınızı ayrılan boşluğa yazınız ya da numaralardan birini daire içine alınız.

1. Halen çalışıyor musunuz (ücretli olarak)? _____EVET_____HAYIR
Cevabınız hayır ise, “HAYIR” sözcüğünü işaretleyip 6. soruya geçiniz.

Bundan sonraki sorular, bugün hariç olmak üzere **geçen yedi günle** ilgilidir.

2. Geçen yedi gün içinde, ankilozan spondilitinizle ilgili problemler yüzünden işinizden kaç saat kaybettiniz? Ankilozan spondilitiniz yüzünden hasta olup da işe gidemediğiniz günleri, geç gittiğiniz ya da erken ayrıldığınız saatleri vb. cevabınıza dahil ediniz fakat bu çalışmaya katılmak için işten kaybettiğiniz vakti dahil etmeyiniz.

____SAAT

3. Geçen yedi gün içinde izinli tatil, ulusal veya dini bayram veya bu çalışmaya katılma gibi diğer nedenlerle işinizden kaç saat kaybettiniz?

____SAAT

4. Geçen yedi gün içinde bilfiil kaç saat çalıştınız?

____SAAT (Cevabınız “0” ise 6. soruya geçiniz.)

5. Geçen yedi gün içinde, ankilozan spondilitiniz çalışırken verimliliğinizi ne derece etkiledi?

Çalışmanızın miktarı ya da cinsi bakımından kısıtlandığınız, arzu ettiğinizden daha azını başarabildiğiniz ya da işinizi her zamanki kadar dikkatle yapamadığınız günleri göz önüne alınız. Ankilozan spondilit çalışmanızı biraz etkilediyse düşük bir rakamı seçiniz. Ankilozan spondilit çalışmanızı epey etkilediyse büyük bir rakamı seçiniz.

Yalnızca çalışırken, ankilozan spondilitin verimliliğinizi ne derece etkilediğini göz önüne alınız.

Ankilozan spondilit çalışmamı hiç Etkilemedi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ankilozan spondilit çalışmamı tamamen engelledi
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

NUMARALARDAN BİRİNİ DAİRE İÇİNE ALINIZ

6. Geçen yedi gün içinde , ankilozan spondilitiniz, çalışmanız haricinde normal günlük faaliyetlerinizi yapabilmenizi ne derece etkiledi?

Normal faaliyetler terimiyle, ev işleri, alış veriş, çocuk bakımı, egzersiz yapma, ders çalışma gibi normalde yaptığınız faaliyetlerden söz ediyoruz. Faaliyetlerinizin miktarı ya da cinsi bakımından kısıtlandığınız veya arzu ettiğinizden daha azını başarabildiğiniz zamanları göz önünde bulundurunuz. Ankilozan spondilit faaliyetlerinizi biraz etkilediyse düşük bir rakamı seçiniz. Ankilozan spondilit faaliyetlerinizi epey etkilediyse büyük bir rakamı seçiniz.

Yalnızca, ankilozan spondilitin iş yerinde çalışmayı değil de, normal günlük faaliyetlerinizi yapabilme yeteneğinizi ne derece etkilediğini göz önüne alınız.

Ankilozan spondilit günlük faaliyetlerimi hiç etkilemedi	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ankilozan spondilit günlük faaliyetlerimi yapmamı tamamen engelledi
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---

NUMARALARDAN BİRİNİ DAİRE İÇİNE ALINIZ

EK-7: ASWIS (Ankilozan Spondilit İş İnstabilite Skalası)

Aşağıda çalışmakta olan Ankilozan Spondilitli hastalar tarafından dile getirilmiş bazı ifadeler yer almaktadır.

Açıklamalar: Bu ankette 20 ifade bulunmaktadır. Lütfen her bir ifadeyi dikkatle okuyunuz ve eğer ifade sizin için geçerli ise **Doğru** seçeneğini, ifade **şu anda** sizin için geçerli değilse **Doğru Değil** seçeneğini işaretleyiniz. Sizin için geçerli olan seçeneğin yanındaki rakamı yuvarlak içine alınız.

- 1 İşimin bazı bölümlerinde zorlanıyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 2 İsteyken hareket etmek, etrafta dolaşmak bana zor geliyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 3 İşimi yapabiliyorum ama bir hayli yavaş oluyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 4 Ağrım olduğunda konsantrasyonum (dikkatimi bir noktaya toplamam) etkileniyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 5 İşte gergin ya da stresli olduğum zaman durumum (hastalığım) daha kötü oluyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 6 Enerjimin daha az olduğunu hissediyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 7 En temel işleri yapmak bile daha çok çaba gerektiriyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 8 Yorgun olduğum zaman işte her şey bana sıkıcı geliyor.
1 Doğru
0 Doğru değil

- 9 Hem iyi hem de kötü günlerim oluyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 10 İşimi yapabiliyorum ama ardından çok ağrım oluyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 11 İşyerimdeki bazı işler artık bana daha zor geliyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 12 Ağrım nedeniyle huysuz ve asabi oluyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 13 Bazen gerçekten işte olmamam gerektiğini düşünüyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 14 Yürürken ağrım oluyor.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 15 Yapabildiğim hemen her şeyin sadece işim olduğunu düşünüyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 16 İşimi sürdürebileceğimden çok endişeliyim.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 17 Eskiden olduğu kadar çalışma gücüm yok.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 18 Hastalığıma yenik düşmek istemediğimden işe gitmek için kendimi zorluyorum.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 19 İşyerimde belli işleri ne kadar yaptığıma dikkat etmek durumundayım.
1 Doğru
0 Doğru değil
- 20 Bazı işleri yaparken kendime ek süre vermem gerekiyor.
1 Doğru
0 Doğru değil