



T.C.
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FTR AD-Romatoloji BD

ANKİOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA KULLANILAN RADYOLOJİK İNDEKSLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. Gülcan GÜRER

2009

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülent BÜTÜN

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında yapılmıştır.

Üst ihtisas eğitimim süresince, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, klinik bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, mesleki ve insani değerlerini her zaman örnek aldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e teşekkür ederim.

Romatoloji eğitimim süresince klinik bilgi ve becerilerinden çok yararlandığım ve bana her konuda büyük katkısı ve desteği olan ve aynı zamanda tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Bülent Bütün'e teşekkür ederim.

Romatoloji üst ihtisasını almam için elinden geleni yapan, her türlü desteği sağlayan ve ayrıca doçent olmamda da büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Ö. Faruk Şendur'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan gurur duyduğum, bana her konuda destek olan, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım Prof. Dr. Sibel Çubukçu Fırat'a, Doç. Dr. Cahit Kaçar'a, Doç. Dr. Ece Gündüz Kaptanoğlu'na ve Yard. Doç. Dr. Gülnur Taşçı Bozbaş'a teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bana katkıları olan ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Neslihan Şendur'a, Doç. Dr. Serhan Sakarya'ya, Doç. Dr. Serkan Öncü'ye ve Prof. Dr. Can Karaman'a teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesindeki tüm FTR araştırma görevlisi arkadaşlarıma (Dr. Ülkü Gürbüz, Dr. Meral Bilgilişoy, Dr. Özge İllez, Dr. Serdar Budak, Dr. Ali Akdağ), FTR sekreterlerine ve servis hemşirelerine bana destekleri için çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, sevgisini hiç esirgemeyen, maddi ve manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Ülfet Gürer'e, babam Ayhan Gürer'e ve abim İlhan Gürer'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
Giriş ve amaç	1
Tarihçe	2
Epidemiyoloji	4
Patoloji	5
Klinik özellikler	8
Fizik muayene	9
Ektraartiküler bulgular	11
Laboratuvar bulgular	12
Radyolojik bulgular	12
Ankilozan spondilitte değerlendirme	13
Ankilozan Spondilitte değerlendirme çalışma grubu önerileri	16
Ayırıcı tanı	18
Fonksiyonel değerlendirme	18
İzlem	18
Ankilozan spondilitte kullanılan medikal tedaviler	19
Prognoz	30
Materyal ve metod	31
Bulgular	34
Tartışma	34
Özet	42
Summary	48
Sonuç ve öneriler	52
Kaynaklar	56

TABLO DİZİNİ

	Sayfa
Tablo I : Seronegatif Spondilartropatilerin Ortak Özellikleri	1
Tablo II: 1961 Roma Kriterleri	3
Tablo III: 1966 New York Kriterleri	3
Tablo IV: Modifiye New York Kriterleri	4
Tablo V: Ankilozan Spondilit Patogenezinde Rol Alan Bazı Genler	7
Tablo VI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI)	14
Tablo VII: Bath Radyoloji İndeksi (BASRI)	15
Tablo VIII: Ankilozan Spondilitte Belirti ve Bulguların Değerlendirilmesi için ASAS Tarafından Kullanılması Önerilen Bölümler ve Yöntemler	17
Tablo IX: Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	34
Tablo X: Hastaların Eğitim Düzeyi, İlaç Kullanımı	35
Tablo XI: Hastaların Klinik Ölçüm Minumum, Maksimum ve Ortalama±Standart Sapma Değerleri	36
Tablo XII: Bath AS İndeksleri ve ASQoL ile Yaş, Cinsiyet, VKİ, Eğitim Düzeyi, Hastalık Süresi, Sabah Tutukluğu, Aktivite Düzeyleri, Sigara ve Haftalık Egzersiz Süreleri Korelasyon Tablosu	37
Tablo XIII: Radyolojik İndeksler ile Yaş, Cinsiyet, VKİ, Eğitim Düzeyi, Hastalık Süresi, Sabah Tutukluğu, Aktivite Düzeyleri, Sigara ve Haftalık Egzersiz Süreleri Arasındaki Korelasyon Tablosu	38
Tablo XIV: Bath AS Ölçüm İndeksleri ile ESH ve CRP Düzeylerinin Korelasyonu	38
Tablo XV: Bath AS İndeksleri ile Metrolojik Ölçüm Değerlerinin Korelasyon Tablosu	39
Tablo XVI: Radyolojik Ölçümlerle Metrolojik Ölçüm Değerlerinin Korelasyonu	41
Tablo XVII: Bath AS İndeksleri ile Radyolojik İndekslerin Korelasyonu	42
Tablo XVIII: Bath AS Ölçüm İndekslerin ve ASQoL Ölçeğinin Birbirleriyle	42

GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi bilinmeyen, spinal eklemlerde ve komşu yapılarda belirgin inflamasyon ile karakterize, omurgada progresif ve asendan kemik füzyona yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. AS klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile seronegatif spondilartropatiler grubunda yer alır. Periferik eklem tutulumu daha az olmasına karşın kalça ve omuz eklemleri olguların 1/3'ünde tutulur. Göz ve kalp gibi ekstraartiküler organlarda da inflamatuvar lezyonlar görülebilir (1-3). Spondilartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur. Son yıllarda bu hastalıklarda yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesi sonucunda, hastalık aktivitesi ve bu pahalı ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesi yanında tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla değerlendirme yöntemleri giderek daha fazla önem kazanmıştır (4).

Spondilartropatilerin genel özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. AS tanısı için diğer seronegatif spondilartropatilerin ekarte edilmesi gereklidir. AS için uzun yıllar farklı isimler kullanılmıştır. Bunlar Marie-Strümpel hastalığı, Von Bechterew hastalığı, Pelvospondilitis ossifikans ve Romatoid spondilit'tir (1).

Tablo I. Seronegatif spondilartropatilerin ortak özellikleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Spinal eklem tutulumu ile sakroiliit ve spondilit oluşumu - Periferik artritin oligoartiküler ve simetrik olması - Tendon ve ligament insersiyolarında inflamasyon ile entesit veya entesopati bulunması - Genellikle genç yaşta başlaması - Romatoid faktör testlerinin negatif olması - Ailesel predispozisyon olması ve HLA-B27 ilişkisi |
|--|

AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu, prognozunu ve tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. AS ve diğer seronegatif spondilartropatilerde hastalık şiddetinin belirlenmesi gecikmiştir. Şimdiye kadar ankilozan spondilitin hastalık aktivitesini belirlemek için çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. Bunlar radyoloji indeksi, metroloji

indeksi ve fonksiyonel disabilite ölçütleridir. Radyografik değişikliklerin AS'de tanınal özelliği vardır ve ayrıca oluşan hasarı gösterir. Böylece hastalarda hastalığın ilerlemesi belirli aralarla radyografik değerlendirmeler yapılarak ölçülebilir. Bu nedenle radyografik ölçüm yönteminin hastalığın durumunu ne ölçüde yansıttığının önemi büyüktür. Bu amaçla birkaç skala geliştirilmiştir. Bu skalalar Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Spine Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve Modifiye Stoke AS Spine Skoru (M-SASS) yöntemleridir.

Bizim bu çalışmadaki primer amacımız AS'li hastalarda bu radyolojik indeksleri karşılaştırmak ve birbirlerine üstünlüklerini test edebilmekti. İkincil amaçlarımız ise; AS'li hastalarda hastalık aktivitesi, hastanın fonksiyonel durumu, yaşam kalitesi ile metrolojik ölçümler ve akut faz reaktanlarının ilişkisini değerlendirmekti.

TARİHÇE

Çok eski dönemlere ait paleopatolojik ipuçları olmasına karşın o dönemde tanımlar diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis ile karışmaktadır. Mısır mumyalarında gözlenmiştir. İlk kez 1693'de İrlandalı Dr. Bernard Connor patolojik tanımını yapmıştır. 1897'de Strümpell, 1898'de Marie, 1893'de Von Bechterew hastalığa ait ilk klinik raporları yayınlamışlardır. 1930'da Krebs, Scott, Forrestier eş zamanlı olarak sakroiliiti radyolojik olarak tanımlamışlardır.

Kısa bir süre sonra Robert ve Forrestier sindesmofitleri gözlemlemişlerdir. 1920'de AS'de spinal ağrı için radyoterapi uygulanmış ancak daha sonra lösemi riskinin arttığı belirlenmiştir. 1961'de Roma AS kriterleri, 1966'da New York kriterleri yayınlamış ve uzun süre kullanılmıştır (Tablo II, III) (1-6). Günümüzde halen 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri kullanılmaktadır (Tablo IV) (1,2). 1960-70'lerde seronegatif spondilartropati konsepti oluşmuştur. 1973'de Brewerton ve Schlosstein hastalığın HLA-B27 ile ilişkisini tanımlamış, 1980'lerin sonlarında HLA-B27 geni ve subtiplerinin genetik özellikleri belirlenmiştir. 1991 'de ise molekülün kristal yapısı ve peptid bağlayan oluk tanımlanmıştır (1).

Tablo II. 1961 Roma Kriterleri

Klinik kriter 1. Üç aydan uzun süren ve istirahatle azalmayan bel ağrısı ve tutukluk 2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk 3. Lomber bölgede hareket kısıtlılığı 4. Göğüs ekspansiyonunda azalma 5. İritis öyküsü veya belirtisi
Radyolojik kriter 6. Bilateral sakroiliite ait radyolojik bulgular
Kesin Ankilozan Spondilit: 1. Evre 3-4 sakroiliit + en az 1 klinik kriter 2. En az 4 klinik kriter

Tablo III. 1966 New York Kriterleri

1. Lomber hareketin üç planda kısıtlı olması (fleksiyon, ekstansiyon ve lateral fleksiyon) 2. Lomber omurgada veya dorsolomber bölgede ağrı 3. Göğüs ekspansiyonunun 2.5cm'den az olması (4. İnterkostal aralıktan) Radyolojik evreleme: Normal-0, Şüpheli-1, Minimal sakroiliit-2, Orta derecede sakroiliit-3, Ankiloz-4.
Kesin Ankilozan Spondilit 1. Evre 3-4 bilateral sakroiliit+ en az 1 klinik kriter 2. Evre 3-4 unilateral veya Evre 2 bilateral sakroiliit + 1. klinik kriter veya 2.,3. klinik kriter.
Olası Ankilozan Spondilit

Evre 3-4 bilateral sakroiliit- klinik kriter yok
--

Tablo IV. Modifiye New York kriterleri

- | |
|---|
| 1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı |
| 2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması |
| 3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması |
| 4. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit |
| 5. Unilateral Evre 3-4 sakroiliit |

Kesin AS: 4. veya 5. madde +1 klinik kriter
--

EPİDEMİYOLOJİ

AS prevalansı beyaz Amerikalılarda % 0.2, Kuzey Avrupa'da %1.4 olarak bildirilmiştir. AS hastalarının %90'ında HLA-B27 pozitifdir. Normal bireylerde HLA-B27 görülme oranı % 8-14 iken, AS'li hastalarda % 90'dan fazladır. HLA-B27 pozitif bireylerde AS prevalansı % 2, AS'li hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında AS prevalansı % 20, HLA-B27 negatif akrabalarında % 0'dır. İkizlerde AS sıklığı % 60'a kadar varabilir (1,7). HLA-B27 ve HLA Bw60 kombinasyonu olanlarda risk 3 misli artar. İnsidans yılda 100.000 kişide 7.3 olarak bildirilmiştir (2). Türkiye'de AS prevalansı 1436 erkeğin tarandığı bir çalışmada % 0.14 olarak bulunmuştur (8).

Romatoid artrit sıklığının AS'ye oranla 15 kez fazla olduğu öne sürülmektedir (9). Kadın: erkek oranı 1: 3'dür (1). Kadın ve erkekte klinik tablo biraz farklı seyretmektedir. Kadınlarda periferik eklem tutulumu daha sık, spinal ankiroz daha nadirdir (3). Başlangıç yaşı adolesandan 35 yaşa kadar değişir, 28 yaşta pik yapar. Amerika ve Avrupa'da olguların % 15'inde juvenil başlangıç öyküsü vardır, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 40'a kadar varabilir. Pozitif aile öyküsü AS'li hastalarda % 15-20'dir (1). HLA-B27 negatif hastalarda artiküler belirtiler benzerdir. Ancak başlangıç daha geçtir, aile öyküsü yoktur, iritis ve kalp hastalığı daha az görülür (1). HLA-B27 tanısız bir test olarak kabul edilmemelidir. HLA-B27 negatif olsa bile semptomatik sakroiliit varsa bu test AS'yi ekarte ettirmez. Tanı konusunda %50 şüphe varsa HLA-B27 bakılabilir (9). HLA-B27 prevalansı ırklara göre farklılıklar

göstermektedir. Amerikan Kızılderililerinde % 18–50, İskandinavlarda % 10–16, Batı Avrupada % 6–9, Güney Avrupada % 2–6, Pakistanlılarda % 6–8, Hintlilerde % 2–6, Japonlarda % 1, siyah Afrikalılarda % 1 olarak bulunmuştur (2).

PATOLOJİ

AS histopatolojik olarak sakroiliyak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Direkt radyografide şüpheli sakroiliit bulguları olan erken olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile subkondral ödem saptanabilmektedir (10). Subkondral granülasyon dokusu, kıkırdığı kalsifiye bölgesinden itibaren erozyona uğratarak eklem boşluğuna ilerler.

AS tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (11). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir. İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşılansız olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücreli bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondilartroz modelleri elde edilmiştir (12). Versikan da agrekan molekülü ile benzerlik gösteren, intervertebral diskte bulunan, arter duvarlarındaki düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteoglikandır. Versikanlar ile aşılama sonucunda da sakroiliit ve spondilit geliştiği gösterilmiştir (11).

Ankilozan Spondilit ve Genler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogenezde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının % 90-95'inde pozitifdir (11). HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. B27 molekülünde yer alan B cebinin artritogenik peptidler için özgül bir bağlanma

yeri olduğu kabul edilmektedir (8). Pozisyon 45'de yer alan glutamin kalıntısı, pozisyon 2'deki arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı F cebinde bulunan amino asit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklılık gösterir. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkili olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardinya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerirken, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır (11). Hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve yahudilerde görülen B2702, Çin ve Japonya'da görülen B2704 ve Hindistan ve Avrupa'da görülen B2707 olarak sayılabilir (8,11).

Major histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (14-17). B27 prevalansının düşük olduğu Japonlarda saptanan B39 ile B27'nin B cebini oluşturan amino asitler ortaktır ve aynı peptidleri bağlarlar. MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA) ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Sardinya'daki B27(-) AS'li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır (18). Bazı çalışmalarda AS'de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan TNF- α bölgesi ile ilgili polimorfizmler de bildirilmiştir (19-20). İngiltere'de yapılan bir çalışmada HLADRB1*01 ve *08 allelleri ile ilgili zayıf ama artmış bir risk olduğu saptanmıştır (21).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, B27(+) dizigotik ikizlerde %27'ye düşmesi (22), genel popülasyonda B27(+)’lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS’li olguların B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması (23), AS’de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır. Kromozom 22’nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q’da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (24-26). AS patogenezinde rolü olduğu saptanan gen bölgeleri Tablo V’de özetlenmiştir.

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (27-28). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (29-30). Ancak bu artmış genetik yatkınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (31). Aile

üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır (32). Bu bulguya dayanarak, anne ve babadan gelen genlerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.

Tablo V. Ankilozan spondilit patogeneğinde rol alan bazı genler

1. HLA

a. HLA-B27 (11)

i. B2702 (Kuzey Avrupa ve Yahudiler)

ii. B2704 (Çin ve Japonya)

iii. B2705 (Tüm dünya)

iv. B2707 (Hindistan, Avrupa)

b. B27 dışındaki HLA genleri

i. Beyazlarda B60 (17), DRB1 0101(21)

ii. Japonlarda B39 (11)

iii. MICA-A4 (18)

iv. TNF- α 238 ve 308 bölgesinde polimorfizmler (19,20)

2. HLA dışındaki genler

a. Kromozom 22’de yer alan P450 CYP2D6 (24)

b. Kromozom 1,2,9,10,11,16,19’da yer alan bazı genler (13,25)

HLA-B27’nin Patogeneğindeki Rolü

HLA-B27’nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle “oto-immunite”dir. Ek olarak, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin B27’den kaynaklanan bölümünün artritogenik olması olasıdır (33). Başka bir varsayım da B27 molekülünün antijen sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. B27’nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 molekülünün çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar

sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (34-35). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (36). Patogeneizde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır (37). Ek olarak, spondiloartropatili olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir (11). İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır.

Ankilozan Spondilit ve Sitokinler

Sakroiliyak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) mRNA'sı bulunmuş, IL-1 β mRNA'sı bulunmamıştır (38). TNF- α 'nın AS etiyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (11). Hem AS'li olgular, hem de B27(+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları B27(-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN-g) ekspresyonunda bozulma olduğu (39), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (11). Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

İlk semptom sıklıkla kronik bel ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75'i bel ağrısı ile başvurur (40-41). Başlangıç sinsi ve yavaştır. Hastalar genellikle semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. Ağrı künt karakterdedir. İlk yakınma bir veya iki kalçada ve gluteal bölgede olabilir. Posterior uyluğa yayılabilir ve siyatalji ve kalça patolojisi ile karışabilir. İnflamatuar bel ağrısının karakteristik özelliği ağrı

ve tutukluğun sabah belirgin olması ve istirahat ile artması (jel fenomeni), egzersiz ile azalmasıdır. Sabah tutukluğu 3 saate kadar uzayabilir. Sıcak bir duş, egzersiz ve fizik aktivite ile azalır. 40 yaş altında bir hastada bu bulgular AS düşündürür (2,3,9). Gece ağrısı olabilir ve yatmakla azalmaz, hasta kalkıp hareket etme gereksinimi duyar. Bel hareketlerindeki tutukluk başlangıçta ankiloza değil, adale spazmına bağlıdır. Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu göğüs ağrısına neden olur ve atipik anjina ile karışabilir. Bazen tipik radyolojik bulgulara karşın yakınmalar nonspesifik olabilir. Kemik mineral dansitesinde azalma olabilir. Hastaların bir kısmında bambu omurga gelişir. Füzyon olan omurgada kırıklar olabilir. Spontan veya hafif travmayı takiben aniden artan ağrı kırığa bağlı olabilir (9). Daha nadiren hastalar periferik artrit ile başvurabilir. Mono veya oligoartikülerdir. Kalça ve omuz tutulumu %15 ilk belirtidir, hastalık seyri boyunca %35'e çıkar (2). Periferik eklem tutulumu olanların %86'sında kalça eklemi etkilenmiştir (42). Juvenil başlangıçlı olanlarda kalça tutulumu daha sıktır ve dizabiliteye neden olur. Limitasyon, atrofi ve kontraktür gelişebilir. Kalça replasmanı gerektiren hastalıklar genellikle juvenil başlangıçlıdır (9). İlk 10 yıl içinde kalça tutulumu yok ise genellikle tutulum olmaz (3,40). Bir veya iki dizi etkileyebilir. Temporomandibular eklem disfonksiyonu %10 görülür. Periferik artrit HLA-DR4 ile ilişkilidir (9). Entesitler özellikle aşıl ve plantar tendon insersiyosunda sıktır ve topuk ağrısına neden olur (1). Entesis bir ligament, tendon veya artiküler kapsülün kemiğe insersiyö bölgesidir. AS'de inflamatuvar proses öncelikle entesitlerde görülür. Yeni kemik oluşumu ve fibrozis ile devam eder. Bu bölgelerde kemik spürler görülür. Kalkaneusta değişiklik hastaların %63'ünde saptanmıştır. Kostokondral birleşim, spinöz prosesler, iliak krista, büyük trokanter, iskiyal tuberositas, ve tibial tüberkülde olabilir (2,43). New Castle Entesit İndeksinde palpasyonla hassasiyet 0-3 arası skorlanır (44).

FİZİK MUAYENE

Erken tanı için ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemden hassasiyet ve ağrıdır. Lomber lordozda düzleşme, lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır (2). Düz bacak germe testi negatiftir ve nörolojik muayene normaldir. Özellikle kalça ve omuz eklemlerinde eklem hareket genişliği değerlendirilmelidir. Kalça hareketinin değerlendirilmesinde intermalleolar mesafe kullanılabilir (1,45).

Sakroiliak eklem muayenesinde en çok uygulanan testler Fabere, Ganslen testi ve sakroiliak kompresyon testidir. Fabere testinde sırtüstü yatan hastada kalça fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona getirilir ve ekstansiyona zorlanır. Karşı sakroiliak ekleminde ağrı meydana gelir. Ganslen testinde sırtüstü yatan hastada bir kalça maksimum fleksiyonda iken diğeri hiperekstansiyona getirilir. Sakroiliak kompresyon testi supin pozisyonda anterior spina iliaka superiorlar üzerine, yan yatan hastada pelvis üzerine ve pron pozisyonda sakrum üzerine basınç uygulanarak yapılır (1, 3, 44). Lomber mobilitenin değerlendirilmesinde bir çok ölçüm metodu önerilmiştir, ancak birçoğunda hata payı yüksek ve uygulaması güçtür. Bu nedenle seçilmiş ve güvenilir testlerin uygulanması önerilmektedir. Schober testi lomber fleksiyonu değerlendirir. Hasta ayakta dik dururken 5. lomber spinöz proses üzerine (Venüs noktaları) ve bunun 10cm üzerine işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimal fleksiyon yapar ve minimum 5cm'lik bir artış beklenir (2). Modifiye Schober testinde L5'in 10 cm üzeri ve 5cm altı işaretlenir ve benzer şekilde ölçüm yapılır. Parmak ucu yer mesafesi de bel fleksiyonunu değerlendirir, ancak kalça hareketi ile kompanze edilebilir. Lateral fleksiyonun ölçümünde yine parmak ucu yer mesafesi ölçülebilir veya başlangıç ve son nokta arasında fark belirlenir (3). Servikal tutulum genellikle geç ortaya çıkar, özellikle ekstansiyon kısıtlanır. Rotasyonun tutulması ile görüş alanı daralır. Atlantoaksiyal eklem subluksasyon riski romatoid artritten fazladır. Anterior veya vertikal yönde olabilir (44). Oksiput-duvar mesafesi servikal tutulumu değerlendirir. Hasta duvar kenarında durur ve başını duvara yaslamaya çalışır. Bunun yerine tragus-duvar mesafesi de kullanılabilir (45). Servikal rotasyonun ölçülmesi klinik açıdan önemlidir. Lateral servikal fleksiyon tragus akromioklavikular eklem arası mesafe ile ölçülür (44). Kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma beklenir. Erkeklerde 4. interkostal aralıktan, kadınlarda göğüs altından ölçülür. Maksimum zorlu ekspirasyonu takip eden maksimal inspirasyon sırasında ölçülür. Normal değerler yaş ve cinse göre değişirler, ancak genç erişkinlerde 5cm'nin altı patolojik olarak kabul edilmektedir (2, 44). Bath AS Metroloji indekste kullanılan ölçümler: 1) servikal rotasyon, 2) tragus-duvar mesafesi, 3) lateral fleksiyon, 4) modifiye Schober, 5) intermalleolar mesafedir. Spinal mobilite konusunda yeterli fikir verdiği, kısa sürede uygulanabildiği, geçerli ve güvenilir olduğu ve küçük değişikliklere karşı duyarlı olduğu gözlenmiştir (44-45). Entesitlerin muayenesinde iskial tuberosite, büyük trokanter, spinöz prosesler, kostokondral ve manibriosternal birleşim, iliak krista, asil tendonu, ve plantar fasia palpe edilmelidir. Kalkaneusta beş farklı lokalizasyonda olabilir (3, 43, 46).

Hastalarda postür analizi yapılmalıdır. Genellikle lomber lordoz düzleşir, dorsal kifoz artar, omuzlar düşüktür. Boyun ve torakal tutulum nedeniyle ağırlık merkezini korumak için kalça ve dizler fleksiyona getirilir. Kalça ve ayak bilekleri fleksiyondadır. Zamanla boy kısalır. Abdomen çıkıntılı durur ve solunum diafragmatiktir (2-3).

EKSTRAARTİKÜLER BULGULAR

Genel: Yorgunluk, kilo kaybı ve ateş genellikle ilk belirtilerdir. Hastaların %50-65'inde yorgunluk ana yakınmadır (44, 47).

Göz: En sık görülen ekstraartiküler belirtilerden biri göz tutulumudur. Akut anterior üveit veya iritis hastaların %25'inde hastalık seyri sırasında oluşur. Sıklıkla bir anda tek göz etkilenir ve ataklar arasında uzun süre vardır. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon suprese edilmezse anterior kamarada birikim olur, pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur. Maküler ödem olabilir, ancak kalıcı körlük nadirdir. Akut anterior üveit HLA-B27 ile ilişkilidir (1, 3, 40).

Kardiyovasküler sistem: Kardiyak tutulum %5 oranında bildirilmiştir. Aort yetmezliği, asendan aortada aortit, atrioventriküler blok veya dal bloğu şeklinde olabilir. Nadiren mitral yetmezlik eşlik eder ve kalp yetmezliği gelişebilir (3, 9, 40, 48). Uzun süreli AS olanlarda ve periferik eklem tutulumu olanlarda kardiyovasküler sistem tutulumu daha sıktır (44).

Solunum sistemi: AS de göğüs ekspansiyonu azalır, ancak diafragmatik fonksiyonlar nedeniyle total akciğer ve vital kapasite bozulmaz. Öksürük, balgam, dispne olabilir. %1 oranında bilateral apikal pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Yıllar sonra kavitasyon olabilir (1, 3, 9).

Renal: Hastaların %1-3'ünde sekonder amiloidoz oluşur. Proteinüri ile belirti verir. Proteinüri aynı zamanda Ig A nefropati belirtisi olabilir. Nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımına bağlı olarak renal disfonksiyon gelişebilir (1, 3, 40).

Nörolojik: Servikal omurga kırık ve dislokasyonu özellikle atlantoaksiyal eklemden olabilir. Kauda ekuina sendromu genellikle yavaş gelişir, lomber ve sakral duyu kaybı olur, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı, üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı vardır. Tanıda manyetik rezonans değerlidir (1, 3, 40). Bulbokavemöz refleksin elektrofizyolojik incelemesinin tanıda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (49).

Gastrointestinal sistem: Proksimal kolon ve terminal ileumda makro ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada ilekolonoskopi ile gösterilmiştir (1, 3).

LABORATUVAR BULGULAR

En karakteristik laboratuvar bulgusu eritrosit sedimentasyon hızı ve akut faz reaktanlarında yükselmedir. Hastalık aktivitesi için C-reaktif protein daha iyi bir göstergedir. Ancak uzun etkili ilaçların kısa süreli etkilerini saptamada yetersiz kalabilir (50). Platelet sayısında hafif-orta derecede artış olabilir. Hafif normokrom, normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir (3). Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir (3, 51). Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. HLA-B27 %90 pozitifdir ve akut üveiti olanlarda bu oran %100'e çıkar. Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile korele değildir (1,3).

RADYOLOJİK BULGULAR

Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateralidir. İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (Evre 1-2). Alt 1/3'de belirgindir. İliak kenarda kırıkda daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklemin her iki kenarında olur (Evre 3). Daha sonra kemik füzyon oluşur (Evre 4). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans şüpheli olgularda endikedir. Bilgisayarlı tomografi duyarlı ve spesifiktir. Manyetik rezonans artiküler kırıkda erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (1, 52-53). Ayrıca spinal kırıklar, araknoid divertikül ve kauda ekuina tanısında da yardımcıdır. Kantitatif sintigrafi duyarlılığı yüksek ancak spesifik değildir, bu nedenle klinik değeri düşüktür (1, 3). Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskial tuberositelerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entesitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü olur. AS'de simetrik ve bilateralidir (1, 2). Zigoapofizeal eklemler de kemik füzyon ile oblitere olur. Jeneralize spinal osteopeni oluşur (54). Osteopeni; immobilité, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir (55). Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı

kırık düşündürür. Ayrıca spondilodiskit (Andersson lezyonu) olabilir. Destruktif diskovertebral bir lezyondur. %8'e varan oranlarda bindirilmiştir. Genellikle alt torakal bölgededir ve %50 multipl seviyededir (44). Periferik eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (1).

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE DEĞERLENDİRME

AS, uzun dönemde önemli ölçüde fonksiyon kaybına neden olan kronik romatizmal hastalıklardan biridir. Hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir. İnflamasyon bulguları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) tanıda ve izlemde değerli olabilir. Ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır. Bu nedenle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur.

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde açölçer, spondilometre, inklinometre, artrospinometre vb. gereçlerden yararlanılabilir. Ancak bu gereçlerin uygulama ve standardizasyon güçlüğü nedeniyle klinikte en sık başvurulanan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, parmak ucu-fibula başı uzaklığı, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Göğüs ekspansiyonunda 2,5 cm'nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsa da, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma olduğu unutulmamalıdır.

Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo VI). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (56). Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte geçerlilik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada

modifiye Schober, el-yer uzaklığı ve servikal rotasyonun hastalık ile ilişkili değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu saptanmıştır (57).

Tablo VI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (BASMI) (45)

SKOR	1	2	3
Servikal rotasyon	>70°	20°-70°	<20°
Tragus –duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2–4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5–10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70–100 cm	<70 cm
Toplam Skor (5-15)			

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (58). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (59).

İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (60). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (61-64). Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır (65).

AS'de entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirmesi de önemlidir. Mander tarafından 1987'de tanımlanan 66 entezisin basmakla duyarlılığının değerlendirildiği uzun ve zahmetli Mander Entesit İndeksi (MEI) (66) yerine daha az sayıda entezisin değerlendirildiği geçerli ve güvenilir bir entezis indeksi tanımlanmıştır (67). Maastricht AS

Entesit Skoru (MASES) adı verilen bu ölçek ile 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliyak spinalar, iliyak krista, aşıl yapışma yeri çift taraflı olarak, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir. MEI ve BASDAI ile iyi korelasyonu olduğu saptanmıştır.

Sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden özellikle tanıda olmak üzere yararlanılmaya devam edilmektedir. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır (68-70). SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, M-SASSS hem lomberde, hem de servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo VII).

Tablo VII. Bath Radyoloji indeksi (BASRI) (70)

BASRI-v: (Toplam skor: 2-12)

1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:

0. Normal

1. Şüpheli değişiklikler

2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme

3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp

4. Tam ankiloz

2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:

0. Normal

1. Şüpheli

2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleflme, sindezmozit var ya da yok)

3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)

4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)

BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)

Kalça eklemleri

0: Normal

1: Şüpheli

2: Hafif

3: Orta

4: Şiddetli

BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)

İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak görüntülenmesi için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi, radyografik incelemeden daha duyarlı sonuçlar vermektedir (71-72). MRG radyolojik değişiklik oluşmadan önce inflamasyonu gösterir. Erken tanıda maliyetine değer olduğu saptanmıştır, ancak klinik uygulamada ilerlemeyi izlemek için pahalı bir yöntemdir.

Son yıllarda kronik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkileri ve bunların standart biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlayan hem genel, hem de hastalığa özgü ölçekler geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Her ne kadar Hastalık Değerlendirme Anketi'nin spondiloartropatilerde kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi (HAQ-S) ve Artrit Etkilenme Ölçümü (Arthritis Impact Measurement Scale) 2'nin AS'ye özgü versiyonu (AS-AIMS2) gibi ölçekler hastalığın hasta üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yardımcı olsa da, hastanın bakış açısından, doğrudan yaşam kalitesini yansıtmamaktadırlar. AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire- ASQoL) hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (73). Tamamen hastanın yaşam beklentileri, hastalığının bu beklentiler üzerine etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilen Hastanın Oluşturduğu İndeks'in (Patient Generated Index-PGI) de ASQoL, BASDAI, EuroQoL ile iyi korelasyon gösteren, geçerli ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir (74).

Değerlendirme yöntemleri hasta izleminde kuşkusuz önemli yer edinmiştir, ancak yöntemlerin daha da geliştirilmesi, birbirleri ile karşılaştırılarak en uygun yöntemin belirlenmesi, daha kısa zamanda hasta ile ilgili en doğru bilgi edinilmesi için çalışmalar sürmektedir. Yukarıda sıralanan hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFI ve ASQoL en güçlü ölçüm yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır (75).

AS'DE DEĞERLENDİRME ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ

Özellikle AS'de tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda düzelmeyi tanımlamak için romatoid artrit'tekine benzer biçimde ölçütler oluşturulmaya çalışılmış,

Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) semptomatik sonuç değerlendirilmesi için 5 ana bölüm tanımlamıştır. Bunlar fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık/inflamasyon ve hastanın global değerlendirmesidir (76). Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az %20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde %20'den daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye yanıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir (77-78). ASAS-40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (%70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir. Bu parametrelere daha sonra yorgunluk parametresi de eklenmiştir (Tablo VIII).

Tablo VIII. AS'de belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler (79)

Bölüm	Önerilen yöntem
Fiziksel işlev	- BASFI - DFI
Ağrı	- VAS (1-gün içinde, 2-gece)
Hastanın global değerlendirmesi	BAS-G
Spinal mobilite	- Oksiput-duvar uzaklığı - Göğüs ekspansiyonu - Modifiye Schober testi - Lateral lomber fleksiyon ya da BASMI
Tutukluk/inflamasyon	- BASDAI içindeki sabah tutukluğu ile ilgili sorular ya da sabah tutukluğu süresi
Yorgunluk	- BASDAI içindeki yorgunluk ile ilgili soru

AS'li olguların evrelendirilmesine yönelik çabalar da söz konusudur. Radyografik derecelendirme, periferik eklem ya da organ tutulumu olması, eşlik eden spondiloartropati grubu hastalık olması ve hastalık aktivitesi (BASDAI) ve işlevsel düzeyin (BASFI) değerlendirilmesini kapsayan bu evreleme ile hasta ile ilgili daha iyi bilgi sahibi olunması hedeflenmektedir (80).

AYIRICI TANI

Sakroiliit yapan diğer nedenler akla gelmelidir. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artrit gibi seronegatif spondilartropatiler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brucella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Difüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH) daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir. Uzun süreli retinoid kullanımı DISH benzeri tablo yapabilir (1).

FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Tüm artritli hastalarda fonksiyonel dizabilitenin ölçümü hastalık seyrinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Romatoid artritte sık olarak kullanılan genel sağlık durumu soru formu (Health assessment questionnaire-HAQ) daha çok periferik eklem tutulumuna yönelik fonksiyonel durumu gözden geçirmektedir. Aksial tutulumla ilgili değişiklikler ise göz ardı edilmektedir. Bu nedenle spondilartropatiler için modifiye edilen formuna (HAQ-S) boyun ve bel fonksiyonlarına ait 5 soru ilave edilmiştir (81-82). Dougados fonksiyonel indeks aksial ve büyük eklem tutulumunu göz önüne almaktadır. Dougados fonksiyonel indeks ve HAQ-S'in fiziksel yetersizlik ile ilişkili olduğu, ancak HAQ-S'in daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (81). Bir başka çalışmada Bath AS fonksiyonel indeksi ve Dougados fonksiyonel indeks karşılaştırılmış ve her ikisinin de hastalık aktivitesi ve hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Bath fonksiyonel indeks daha kısadır, hafif dizabiliteyi tanımlamada daha duyarlı olduğu ve fizik tedavi uygulanan hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmede yeterli olduğu bildirilmiştir (84). Bath AS hastalık aktivite indeksi (BASDAI) hastalık aktivitesi, hastalık progresyonu ve prognozu konusunda bilgi verir. Hasta tarafından uygulanır, vizüel analog skala ile yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet, kalitatif ve kantitatif olarak sabah tutukluğu değerlendirilir. Yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilir ve duyarlı bir ölçümdür (44).

İZLEM

Hastalık izieminde birçok yöntem kullanılmaktadır, ancak hangilerinin daha güvenilir olduğu halen tartışmalıdır. Hastanın bildirdiği yakınmaların değerlendirilmesinde ağrı, tutukluk, yorgunluk, uyku bozukluğu, Dougados fonksiyonel indeks, global değerlendirme, Bath AS hastalık aktivite indeksi, Bath AS fonksiyonel indeks, Bath AS global indeks ve AS için modifiye edilmiş genel sağlık durumu soru formu (HAQ-S) kullanımı önerilmektedir (2). Hekimin klinik değerlendirmesinde spinal mobilite ölçümleri için Schober testi, parmak-yer mesafesi, oksiput-duvar mesafesi ve göğüs ekspansiyonu yanı sıra boyda kısalma, entesit sayısı, tutulan eklem sayısı, global değerlendirme ve Bath AS metroloji indeks tercih edilmektedir (2). Laboratuvar incelemelerinden ise sakroiliak eklem ve omurga ile tutulan eklemlerin radyolojik incelemeleri, gerekli olgularda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafi yapılabilir. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, hemoglobin, plazma viskozite, Ig A önerilmektedir (2).

ASAS çalışma grubunun sonuçlarına göre AS izleminde önerilen yöntemler şunlardır: Fonksiyonel indeks olarak Bath AS fonksiyonel indeks veya Dougados fonksiyonel indeks seçilmelidir. Ağrı için vizüel analog skala ile geçen hafta içerisindeki bel ağrısı ve geçen hafta içindeki gece ağrısı değerlendirilmelidir. Spinal mobilite için göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober (10 cm) ve oksiput-duvar mesafesi ölçülmelidir. Geçen hafta içindeki sabah tutukluğu süresi belirlenmeli, periferik eklem tutulumu için şiş eklem sayısı (44 eklem üzerinden) bakılmalı, hastanın global değerlendirmesinde de vizüel analog skala kullanılmalıdır. Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı, radyolojik olarak ön-arka ve yan lomber, yan servikal, ön-arka pelvis grafisi incelenmelidir (77).

ANKİLOZAN SPONDİLİTTE KULLANILAN MEDİKAL TEDAVİLER

1.Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Non steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) enflamatuvar bel ağrısını hızlı bir şekilde azaltıp tutukluğu giderdikleri tartışmasızdır (85). Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde de ‘altın standart’ konumlarını halen korumaktadır (86). Hatta bu ilaçlar hastalığın tanısını doğrulamak için de kullanılmaktadır. Ancak hastaların bu ilaçlardan klinik olarak fayda görmeleri, bunları düzenli bir şekilde ve tercihen antienflamatuvar dozda almalarına bağlıdır. Ne yazık ki bu ajanların sebep olduğu iyileşme ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir. Ayrıca hastalığın progresyonuna etkileri gösterilememiştir. Yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir. Gastrointestinal (Gİ) yan

etkileri de bu ajanların kullanımlarını kısıtlamaktadır (87). NSAİİ alanların %10-60'ında bulantı, dispepsi, epigastrik ağrı ve diare gibi minör belirtilere rastlanır (88). Gastrik ülserle bağlı üst Gİ kanama, perforasyon, gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi daha ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler bu ilaçları 3 ay için kullananlarda %1-2, 12 ay kullananlarda %2-4 oranındadır.

Standart NSAİİ ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb) selektif COX2 inhibitörlerinin ciddi Gİ yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir (89-90). Bununla birlikte etkinlik yönünden üstünlükleri yoktur. AS'li hastalarda yapılan 6 haftalık randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada selekoksib (200mg/g), ketoprofen (200mg/g) ve plaseboyla kıyaslanmıştır. Primer sonlanma parametreleri olan ağrı (VAS) ve fonksiyonel bozuklukta (BASFI) selekoksib ve ketoprofen ile belirgin azalma görülürken plaseboda bu etki görülmemiştir (91).

AS'de NSAİİ tedavisinde önemli bir soru hastanın bu ilacı ne kadar süre kullanacağıdır. Tanı koyulduğunda bu ilaçlara başlamaya karar vermek kolaydır ancak hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra uzun süreli tedavinin yönünü tayin etmek oldukça zordur. Şu ana kadar AS'de NSAİİ'nin sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği sorusuna verilmiş ortak bir cevap yoktur. Düzenli NSAİİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemlerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar varsa da klinikte Gİ yan etkileri önlemek için bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilir (85).

Eğer bir NSAİİ etkinliğini kaybetmişse çeşitli nedenler aranmalıdır;

- 1.Hasta optimal dozu alıyor mu?
- 2.Farklı dozlar denenmiş mi?
- 3.İlaç yeterli süre kullanılmış mı?

Hastanın optimal doza dirençli hale geldiği anlaşıldığında diğer tedavi seçenekleri gündeme gelir. Günümüzdeki standart yaklaşım ikinci seçenek ilaçların verilmesidir. Bu ilaçlar sadece NSAİİ'ye cevapsız olgularda değil, aynı zamanda hastada inatçı artiküler tutulum varlığında, hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi evrelere doğru gittiği durumlarda ya da NSAİİ'nin ciddi yan etkisi oluşmuşsa verilebilir.

2. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)

AS'de etkinlikleri tam olarak ortaya konamamıştır. Bu ilaçların çoğu RA tedavisinde test edilmiş ve faydalı bulunmuştur, ancak AS'de kullanımları şu an için standart değildir.

- Sülfasalazin (SSZ)

AS'de en çok çalışılmış ilaç olmasına rağmen etkinliği halen açık değildir. 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde hastalığın semptomlarını azalttığı gösterilmiş (92), aksine 2 büyük çift-kör plasebo kontrollü çalışmada SSZ önemli klinik etkinlik ortaya koyamamıştır (93-94). SSZ'nin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler ise en sık bulantı, kusma anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir (85).

- Mesalazin (MES, 5ASA)

Sulfasalazin, sulfapiridin (SP) ve mesalazinden oluşmuş bir dimerdir. SP, sistemik olarak absorbe edilir ve RA'da aktif bileşen olduğu gösterilmiştir. Diğer bir bileşen olan MES bağırsakta kalır ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkili olan komponenttir. Bağırsak bozukluğu spondiloartropatilerin (SpA) etyolojisinde rol oynadığından MES'nin SpA tedavisinde SSZ'den daha etkin ve daha az yan etkili olabileceği fikrinden yola çıkan Taggrat ve arkadaşları (95) SSZ (2gr/g) ile onun iki bileşenini (SP 1.25gr/g ve 5ASA 800 mg/g) 90 aktif AS hastasında kıyaslamışlardır. Çalışmanın sonunda MES grubunda hastalık aktivite parametrelerinde anlamlı değişiklik olmazken SP grubunda IgA, IgG ve IgM'de anlamlı azalma olmuştur. SSZ grubunda IgG ve A seviyesi, gece ağrısı ve genel spinal ağrıda belirgin azalma görülmüştür. Hasta ve hekimin global değerlendirmesinde SSZ ve SP alan hastalarda MES alanlardan daha iyi düzelme varken, SSZ ve SP arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

- Metotreksat

Son yıllarda RA tedavisinde altın standart haline gelmesi AS'de de yararlı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur (96-97). Sampaio-Barros ve arkadaşlarının (98) yaptığı açık çalışmada 34 tedaviye dirençli hastanın %53'ünde metotreksat tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Araştırmacılar periferik artritli olan 18 hastadan 16'sında tedaviye yanıt olduğunu gözleyerek metotreksatın özellikle periferik artritli olgularda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Altan

ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada ise metotreksatın tek başına Naproksene üstünlüğü araştırılmıştır. 51 hasta rasgele iki gruba ayrılmış, bir gruba sadece Naproksen 1000 mg/gün dozda, diğer gruba aynı dozda naproksene ilave olarak haftada 7.5 mg metotreksat verilmiştir. Hastalar enflamasyon parametreleri ve fonksiyonel parametrelerle değerlendirilmişlerdir. 1 yılın sonunda sadece hekim global değerlendirmesi parametresinde metotreksatın üstünlüğü saptanmış diğer parametrelerde iki grup arasında fark bulunmamıştır (99).

- Diğer Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

RA tedavisinde kullanılan altın tuzları ve antimalaryal ilaçların AS'de klinik kullanımını destekleyecek veriler henüz mevcut değildir. Bu ilaçlarla ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır (100). Azatioprin için de aynı şey geçerlidir. Durez ve Horsmans NSAİİ, SSZ ve metotreksata dirençli 37 yaşındaki bir erkek hastada intravenöz yüklemenin ardından oral azatioprin ile tedaviye dramatik yanıt bildirmişlerdir (101). Azotioprininin kullanımı primer olarak myelotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımının reversibl kromozom anomalilerine yol açması, bu ilacın neoplastik hastalıklar için potansiyel etki yapabileceğini düşündürmektedir.

Başka bir DMARD olan siklosporin de AS'de denenmiştir. İlaç tedaviye dirençli 68 yaşında bir kadın hastaya 4mg/kg dozunda verilmiş, klinik ve laboratuvar düzelme elde edilmiştir. Ancak ilacın kesilmesinden sonra periferik artrit tekrar ortaya çıktığı görülmüştür (102).

3.Kortikosteroid

AS'de fizik tedavi ve NSAİİ bazen ağrının ve tutukluğun tamamen ortadan kalkmasını sağlayamazlar. Kortikosteroid (KS) tedavisi semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Ancak bu ilaçların AS'de kullanımı konusunda az sayıda çalışma vardır. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. NSAİİ'ye dirençli vakalarda iv pulse KS tedavisinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (103).

AS'de oral tedaviye seçenek olarak enflame eklemin KS ile lokal tedavisi hızlı ve uzun süreli analjezi sağlayabilir. AS'de en sık etkilenen eklem olan sakroiliak eklemin kompleks anatomisi nedeniyle enjeksiyonu zordur. Bununla birlikte modern teknoloji intraartiküler enjeksiyonları bu hastalarda daha kolay uygulanabilir hale getirmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde Sİ enjeksiyonları ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir

(104). Enflame Sİ ekleme triamsinalon asetonid'in BT eşliğinde yapılan enjeksiyonuyla SpA'lı hastaların %83'ünde enflamatuvar bel ağrısında azalma saptanmıştır. Ayrıca manyetik rezonans (MR) ile saptanan enflamasyonda da gerileme olduğu tespit edilmiştir. İyileşme ortalama 8.9 ay sürmüştür. Benzer olarak dinamik MR eşliğinde yapılan triamsinalon asetonid enjeksiyonuyla hastaların %78'inde 10.8 aylık semptomatik iyileşme elde edilmiş ve MRG takiplerinde hastaların %89'unda subkondral kemik ödeminde 3. ayda rezolüsyon saptanmıştır. Hiçbir hastada yan etki ortaya çıkmamıştır (105).

4. Yeni tedavi seçenekleri

-Bifosfonatlar

Osteoklastik kemik rezorbsiyonunun ve gecikmiş tip hipersensitivite kronik enflamasyonunun potent inhibitörüdürler. Kemik dokusunda seçici olarak lokalize olmaları ve enflamasyonu azaltabilmeleri bu ilaçların osteoporoz ve metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur. Ayrıca hayvan modellerinde bifosfonatların kronik inflamasyonu ve patolojik mineralizasyonu azalttığı gösterilmiştir (85). Bu veriler bifosfonatların romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla en çok çalışılan bifosfonat pamidronattır. RA'lı hastalarda pamidronatın enflamasyonu baskılayıcı etkisi hakkında çeşitli sonuçlar yayınlanmıştır. AS'de pamidronatın etkisini değerlendiren çalışmaların çıkış noktası bifosfonatların RA'lı hayvan modellerinde enflamasyonu ve kartilaj/kemik erozyonunu baskıladığının gösterilmesidir. Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı 6 aylık randomize kontrollü çalışmada 84 AS'li hastada aylık dozlarla verilen intravenöz 60 mg pamidronat 10 mg doz ile kıyaslanmıştır. Araştırmacılar pamidronatın verilmesinden sonra hafif bir kas-eklem ağrısı geliştiği için kontrol grubunda plasebo yerine 10 mg pamidronat vermeyi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. 6 ay sonunda 60 mg dozda pamidronat verilen grupta diğer gruba göre Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI), BASFI, global indeks (BASGI), ve metroloji indeksi (BASMI) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit ederken, CRP ve sedimentasyonda anlamlı bir değişiklik olmamıştır (106).

Pamidronatın yan etkileri geçici asemptomatik hipokalsemi, geçici lenfopeni, kemik ağrısı ve infüzyon alanındaki reaksiyonlardır. Uygun doz, oral tedavinin etkinliği, yapısal hasara etkisi, erken dönem AS'de etkinliği gibi konularda daha çok sayıda çalışmaya

gereksinim vardır. Alendronat, risedronat gibi daha potent bifosfonatların da bu konuda araştırılmaya ihtiyaçları vardır.

- Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi

TNF- α ve interlökin-1 (IL-1) RA'daki enflamasyon ve eklem hasarında rol oynadığı bilinen sitokinlerdir. Nitekim RA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında TNF- α ve IL-1 seviyesi yüksek bulunmuş ve bu sitokinlerin kartilaj rezorbsiyonunu stimüle ettiği ve proteoglikan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bunlar sinovial fibroblastların, osteoklastların ve kondrositlerin potent stimülatörleridir ki bu etki ile doku yıkımına sebep olan matriks metalloproteinleri salınır, metalloproteinlerin inhibitör maddelerinin üretimi inhibe olur ve sonuçta eklem harabiyeti gerçekleşir. TNF- α aynı zamanda osteoklastların gelişimini arttıran IL-11'i de stimüle eder. TNF- α fibroblastların intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adhezyon molekülleri ekspresyonunu da stimüle eder. Bu moleküller lökosit yüzeyindeki kendi ligandlarına bağlanır ve eklem içine lökosit göçü hızlanır. Ayrıca vasküler endotelial growth faktör aracılığıyla angiogenesis stimüle olur (107).

RA'lı hastalarda TNF- α 'nın rolü son yıllarda araştırılmış, TNF- α 'yı bloke eden ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmış ve TNF- α 'nın eklem hasarını ve hastalık progresyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. AS ile RA'nın etyopatogenezi farklı olmakla birlikte, AS'de de TNF- α 'nın enflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemesine rağmen AS'li hastaların serumunda enflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek miktarda TNF- α 'ya rastlanmıştır (108). Daha yeni bir çalışmada AS'li hastaların Sİ biopsilerinde yüksek miktarda TNF- α messenger RNA ve protein bulunmuştur (109). SpA ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki de AS'de TNF- α 'nın bir rolü olabileceğinin kanıtı olabilir. Erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskobik ve makroskobik bağırsak enflamasyonu AS'li hastaların %20-60'ında görülmektedir. AS'deki bağırsak lezyonları sessiz olabilir ve daha çok akut periferik artritli hastalarda rastlanmıştır. İn vitro çalışmalar Crohn'lu hastaların bağırsak mukozasında TNF- α üretiminin arttığını göstermiştir. Klinik çalışmalar da anti-TNF- α monoklonal antikor olan infliksimabın bu enflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi edici etkisini ortaya koymuştur (110).

Bu veriler göz önüne alındığında TNF- α 'nın AS'nin de patogenezinde rol oynayabileceği ve anti-TNF- α tedavisinin AS'de yeni bir tedavi seçeneği olabileceği gündeme gelmiştir. Nitekim bu ajanların immunomodulator etkilerinin SpA'da gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir. SpA'ların yardımcı t hücrelerinin 1 ve 2 (Th1 ve Th2) subtiplerinin dengesinde bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hasta kişilerin serumlarında ve sinovial membranlarda azalmış IL-2 ve IF- γ üretimi ve artmış IL-10 düzeyi gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar da bozulmuş Th1 kapasitesinin SpA patogenezinin bir parçası olduğu görüşünü desteklemektedir (108).

Bu durum muhtemelen hastalığın başlangıcında enfeksiyona neden olan bir bakterinin etkili bir şekilde eliminasyonunun bozulmasına yol açmakta ve bağırsaktaki mukozal lenfositler de hastalığın gelişimine aktif olarak katılabilmektedir. TNF- α 'nın enflamasyon alanında bol miktarda bulunması bu ajanı biyolojik tedavinin bir hedefi haline getirmektedir. Nitekim Baeten ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti TNF- α tedavinin SpA'da Th1 sitokin sekresyon bozukluğunu düzelttiğini ortaya koymuşlardır (111).

Anti-TNF- α tedavisinin immunomodulator mekanizmalarının daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen SpA'lı hastadan alınan sinovyal biopsi analizi ile olmuştur. 12. haftada biopsilerde sinovyal tabakanın kalınlığında azalma, endotel hücrelerinden salınan vasküler adhezyon molekülü 1'de azalma tespit edilmiştir. Aynı zamanda nötrofil sayısı ve CD68 makrofajlarda da 12. haftada azalma olmuş ama CD20 lenfositler ve plazma hücrelerindeki artış nedeniyle enflamatuvar infiltrasyonun global miktarında azalma olmamıştır (112). Bu etkilerin bazılarının, örneğin adhezyon molekülü salınımının, T hücre ve B hücre infiltrasyonunun RA'da bildirilen aksine oluşu anti-TNF- α tedavisinin SpA'larda RA'dan farklı mekanizmalarla olabileceğini düşündürmektedir.

AS'de bu ajanlarla yapılan çalışmalar açık ve randomize kontrollü çalışmalar olarak iki grupta incelenebilir. Bunlara aşağıda ayrı başlıklar altında değinilecektir.

İnfliksimab

Açık çalışmalar

Brandt ve arkadaşları ciddi aktif AS'de infliksimabın hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkinliğini belirlemek için açık, tek merkezli bir çalışma yapmışlardır. Ortalama hastalık süresi 5 yıl olan 11 AS'li hastaya 5mg/kg dozda infliksimab 0,2. ve 6. haftalarda infüzyon şeklinde verilmiştir. DMARD, diğer immunsupresif ilaçlar, KS'ler çalışma öncesi kesilmiş, sadece gerektiğinde NSAİİ verilmiştir. Bir hasta ürtiker nedeniyle çalışmadan

çekilmiş, kalan 10 hastanın 9'unda BASDAI'de hızlı ve anlamlı düzelme olmuştur. 10 hastanın 8'inde iyileşme ilk infüzyondan hemen sonra olmuş ve 12 haftaya kadar devam etmiştir. 4 hafta sonra BASDAI'de ortalama düzelme %70 olarak bildirilmiştir. Spinal ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu ve periferik artrit değerlendirmelerinde de anlamlı düzelme olmuştur. Bu çalışmanın bir yıllık verilerinde de iyileşmenin devam ettiği saptanmıştır (113).

Van den Bosch ve arkadaşlarının çalışmasında (114) 11'i AS'li (3'ü sadece aksiyel tutulumlu, 7'si periferik artritli, 1'i psöriyatik artrit ve AS birlikte) 21 aktif SpA'lı hastaya önceki çalışmaya benzer protokolle infliksimab verilmiştir. 11 hastanın 7'sinde ilk infüzyondan hemen sonra spinal ağrıda anlamlı azalma olmuştur. 14. haftada yapılan değerlendirmede BASDAI'de %82 azalma tespit edilmiştir. 14. günde sabah tutukluğu ve ağrı başlangıca göre belirgin azalırken 3 günden sonra duyarlı ve şiş eklem sayısında azalma olmuştur. Her 14 haftada bir 5 mg/kg dozda infliksimaba devam eden 19 hastada tüm hastalık belirtileri tedavi süresince belirgin düzelmiştir. Ancak hastaların büyük kısmında semptomlarda takip eden infüzyondan hemen önce artma görülmüş, fakat yeni infüzyondan sonra ortadan kalkmıştır.

Stone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (115) ise standart tedavi protokollerinin başarısız olduğu aktif AS'li 21 hastaya yine 5mg/kg dozda 0,2. ve 6. haftalarda infliksimab verilmiştir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak NSAİİ, metotreksat, sulfosalazin, kortikosteroid gibi ilaçlara stabil dozda infliksimab ile birlikte devam edilmiştir. 14. haftada değerlendirilen 18 hastada ortalama BASDAI, BASFI, hastalık değerlendirme anketi, yorgunluk ve ağrıda %75'den fazla iyileşme olmuştur. Araştırmacılar infliksimabı tüm hastalarda etkin bulurken en iyi sonucun hastalık süresi kısa olan ve başlangıç klinik parametreleri daha iyi olan hastalarda elde edildiğini bildirmişlerdir.

İspanyol SpA çalışma grubunun bir çalışmasında 18'i total ankilozlu AS olan 26 SpA'lı hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların asetaminofen, NSAİİ ve KS almalarına izin verilirken DMARD kesilmiştir. 0,2, 6, 14, 22 ve 30. haftalarda infliksimab 5m/kg dozda verilmiştir. 14 ve 30. haftalarda BASDAI'de sırasıyla %57 ve %45 azalma saptanmıştır. VAS'a göre ağrının %37 ve %29 azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarıyla infliksimabın ileri dönem hastalıkta da faydalı olabileceğini göstermişlerdir (107).

Başka bir çalışmada Breban ve arkadaşları aktif ve tedaviye dirençli hastalığı olan fakat periferik artritli ya da eklem dışı tutulumu olmayan 50 AS'li hastada infliksimabın 8. haftada tüm hastalık aktivitesi ve fonksiyonel parametrelerde belirgin düzelme yaptığını

göstermişlerdir. Ortalama global ağrı ve BASDAI'de %70'den daha fazla iyileşme olmuştur (107).

Kanada'dan yayınlanan başka bir çalışmada AS'li 21 ardışık hasta (13'ü aktif periferik sinovitli) 3 mg/kg dozda infliksimab 0, 2, 6. haftalar ve 2 aylık aralarla verilmiş ve hastalar 48 hafta takip edilmiştir. Çalışma süresince 4 hasta tedaviden çekilmiş, 2 tanesinde ciddi yan etki (septik osteomyelit ve ciddi hipersensitivite) oluşmuş, 3 hastada dozun 5mg/kg'a çıkılması gerekmiştir. 17 hastadan alınan sonuçlar 14. haftada değerlendirilmiş ve ortalama BASFI, BASGI, ESR, CRP'de anlamlı azalma olmuştur. 11 hastanın 5'inde (%45) periferik eklem tutulumunda tam remisyon izlenmiştir. 1 yıllık tedaviyi tamamlayan 8 hastada (3mg/kg 8 haftada bir) infliksimab hem aksiyel hem periferik tutulumunda etkili ve iyi tolere edilir bulunmuştur (116).

Randomize Kontrollü Çalışmalar

İnfliksimabın AS'de etkinliğini araştırmaya yönelik iki plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ilki olan çok merkezli çalışmada 70 AS'li hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba 5mg/kg infliksimab, diğer gruba plasebo 0,2, 6. haftalarda verilip 12. haftada klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılmıştır. 3 aylık kontrollü faz sonrası açık çalışma olarak infliksimab devam edilmiş, tüm hastalar 8 haftada bir infliksimab almayı 48 hafta daha sürdürmüşlerdir. En son değerlendirme 54. haftada yapılmıştır. Kontrollü çalışmada infliksimab grubundaki hastaların %53'ünde BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinde düzelme %50'den fazla iken plaseboda bu oran %9 olarak bildirilmiştir. Daha katı bir değerlendirme olan ASAS kriterlerine göre %50'den fazla iyileşmesi olan hastaların oranı %50 olarak bildirilmiştir. Ayrıca infliksimab ile tedavi edilen hastalarda 2, 6 ve 12. haftalarda elde edilen remisyon oranı da plasebodan daha fazla olarak bulunmuştur. İnfliksimab grubunda aynı zamanda fonksiyon (BASFI), spinal mobilite (BASMI) ve yaşam kalite ölçeklerinde anlamlı düzelme olmuştur. Çalışmanın devam eden bölümünde ise kısa dönemde infliksimab ile elde edilen düzelmenin tedavi süresince devam ettiği ve plasebodan infliksimaba çevrilen hasta grubunda da diğer grupla benzer düzelmenin hızlı bir biçimde gerçekleştiği bildirilmiştir. Çalışma sırasında 3 hastada yan etki gelişmiştir. Bu hastalardan birinde sistemik tüberküloz (hasta çalışma yayınlandığında halen tüberküloz tedavisi almaktaymış), birinde akciğerde granülomatosis (8 haftada düzelmiş) ve birinde geçici lökopeni gelişmiştir (117).

Belçika’da yapılan diğer randomize kontrollü çalışmada 19’u AS’li 40 SpA hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar randomize olarak infliximab (5mg/kg) ve plasebo gruba ayrılmış ve tedavi protokolü önceki çalışmadaki gibi düzenlenmiştir. Hastaların kullandıkları NSAİİ ve KS stabil dozda devam edilirken DMARD kesilmiştir. İlk 3 aylık kontrollü çalışmayı 1 yıllık açık izlem takip etmiştir. Tedavi grubunda 2 ve 6. haftada çalışmanın sonlanma noktası olan hasta ve hekimin hastalık aktivitesini global değerlendirilmesinde plasebo gruptan anlamlı şekilde üstün düzelme elde edilmiştir. BASDAI ve periferik artritte düzelme 14. haftada tedavi grubunda anlamlı şekilde fazla olarak bulunmuştur. 1 yıllık takipte tüm klinik parametrelerde düzelenin korunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 2 hastada ciddi yan etki gelişmiştir. Bunlardan biri olan 65 yaşında erkek psöriyatik artritli hastada 9. haftada yüksek ateş, sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği ve nodüler lezyonlar saptanmış, biopside tüberküloz tanısı konmuştur. Çalışma yayınlandığında anti-tüberküloz tedavisinin devam ettiği bildirilmiştir. Diğer bir yan etki olarak 26 yaşında erkek SpA’lı hastada biyopsi amacıyla yapılan diz girişimi sonrası septik artrit gelişmiş ve iv antibiyotik tedavisiyle 48 saat içinde düzelme olmuştur (118).

Etanersept

Açık Çalışmalar

Marzo-Ortega ve arkadaşları 7’si AS’li 10 tedaviye dirençli SpA hastasına 6 ay boyunca haftada 2 kez 25 mg etanersept subkutanöz olarak vermişlerdir. KS ve SSZ tedavi öncesi kesilirken 6 hasta metotreksat almayı sürdürmüştür. Klinik, fonksiyonel ve yaşam kalitesi parametrelerinde 24. haftada belirgin düzelme olmuştur. BASDAI’de %79, BASFI’de %30 düzelme tespit edilmiştir. MR ile saptanan entesal lezyonların %86’sında tamamen ortadan kalkma ya da düzelme tespit edilmiştir (119).

Randomize Kontrollü Çalışmalar

İngiltere’den yayınlanan tek merkezli randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmada komplet spinal füzyonu olmayan 40 AS’li hastaya 4 ay boyunca 25 mg subkutanöz etanersept ya da plasebo verilmiştir. Hastalar NSAİİ, KS ve DMARD kullanmaya devam etmişlerdir. Tedaviye cevap 5 primer sonlanma parametresinden (sabah tutukluğu süresi, gece ağrısı, BASFI, hastanın global değerlendirmesi, şiş eklem sayısı) en az 3’ünde %20’den fazla azalma (ki bunların biri mutlaka sabah tutukluğu ve gece ağrısı olmalı) olması ve hiç birinde

kötüleşme olmaması olarak kabul edilmiştir. 112. günde etanersept grubundaki hastaların %75'inde cevap varken plasebo grupta bu oran %30 olarak bildirilmiştir. Parametreler tek tek incelendiğinde 4. ayda sabah tutukluğu, gece ağrısı, BASFI ve hastanın global değerlendirilmesinde anlamlı üstünlük ortaya konmuştur. Şiş eklem sayısı ise etanersept grubunda plasebodan az olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermemiştir. Bu kontrollü çalışmadaki 38 hasta takip eden 6 aylık açık çalışmada izlenmeye devam edilmiştir. Hem tedaviye devam eden, hem plasebodan tedaviye geçen hastaların %80'inde kalıcı cevabın devam ettiği izlenmiştir. Tüm parametrelerdeki düzelme 6 ay sonra anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur (120).

Anti-TNF- α tedavinin yan etkileri: Anti-TNF- α tedavisi kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir. Aşağıda tedavi sırasında gelişen yan etkiler bildirilmiştir:

- . Enfeksiyonlar (sepsis, tbc dahil)
- . Malignansiler (lenfoma gibi)
- . Hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni)
- . Demiyelinizan hastalıklar ve nöropati
- . Konjestif kalp hastalığında alevlenme
- . Otoantikör ve otoimmün cevap gelişimi
- . Hipersensitivite reaksiyonları

Bu yan etkiler ilaçların kendi özelliklerinden çok ait oldukları sınıfa özgüdür. Ancak tüberkülozun infliksimab tedavisinde, demiyelinizan hastalıkların etanersept tedavisinde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (107).

-Talidomid

TNF- α 'yı hedef alan başka bir ilaç da talidomiddir. Talidomidin in vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF- α üretimini baskıladığı ve invivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tüberkülozlu hastalarda plazma TNF- α seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca kollajen ile indüklenen artrit modellerinde efektif olduğu bildirilmiştir (121). Bundan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada Huang ve arkadaşları tedaviye dirençli 30 erkek AS'li hastada 200mg/gün dozda talidomid ile 12 aylık açık çalışma planlamışlardır. Tedaviyi tamamlayan 26 hastada 7 primer parametreden (BASDAI, BASFI, sabah tutukluğu, total vücut ağrısı, spinal ağrı, hastanın ve hekimin global değerlendirmesi) 4'ünde %20'den

fazla iyileşme tespit etmişlerdir. Ayrıca periferik kandaki mononükleer hücrelerden TNF- α transkripsiyonunda azalma tespit etmişlerdir(122).

Sonuç olarak; AS'nin tedavisinde etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir medikal tedavi seçeneği henüz mevcut değildir. Hasta eğitimi ve egzersizin tedavinin tartışılmaz bir parçası olmalıdır. Anti-TNF- α ajanlar umut verici olmakla beraber ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu ajanların uzun süre izlemli çalışmaları devam etmektedir. Bağırsak enflamasyonu ile sinovyum arasındaki patojenik mekanizmaların aydınlatılması yeni tedavi ajanlarının (spesifik adhezyon molekülleri, kemokinler vb) geliştirilmesine neden olabilecektir.

PROGNOZ

Hastalığın seyri genellikle değişkendir, özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder. Çalışma yeteneği ve fonksiyonel kapasite genellikle korunur (3). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra dizabilite gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu varsa ve erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal bölgede tam ankiloz ile kifoz olanlarda dizabilite daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık rastalanan nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir. Spinal radyoterapi alanlarda artmış malignansi riski vardır (1). Gebelik hastalık seyrini etkilemez. Fertilite, gebelik seyri ve doğum genellikle normaldir (3,55).

MATERYAL VE METOD

Ekim 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran Modifiye New York 1984 kriterlerine göre AS tanısı almış, 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta hastalardan birinin kalça protezi olması ve birinin de çalışmaya katılmak istememesi nedeniyle 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylece yaşları 23-81 arasında değişen, 18'i kadın (%24,7), 55'i erkek (%75,3) olmak üzere toplam 73 AS hastası çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri alındı, boy ve kiloları ölçüldü ve bu değerler kaydedildi. Daha sonra hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile tespit edildi. Hastaların tanı tarihi, kullandığı ilaç veya ilaçlar (son 6 aydır), sabah tutukluğu süresi (dakika olarak), aktivite düzeyi (yaklaşık olarak haftada yaptığı egzersiz süresi: Saat olarak), önerilen egzersizleri yapma durumu (0: yapmıyor, 1: düzensiz yapıyor, 2: düzenli yapıyor) sorgulandı ve kaydedildi.

Hastaların sigara içme alışkanlıkları değerlendirildi. Yaşamı boyunca 6 aydan daha uzun süre günde en az bir adet sigara kullananlar sigara içen gruba dahil edildi. Bu gruptaki bireylere halen içip içmediği, içtiği sürede günde kaç adet ve kaç yıl içtiği belirlendi. Paket/yıl terimi günlük içilen sigara ile (paket cinsinden) içme süresinin (yıl olarak) çarpımından elde edildi.

Hastaların fonksiyonel durumunu, hastalık aktivitesini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için hastalara sırasıyla Bath AS Fonksiyonel indeksi (BASFI), Bath AS Hastalık Aktivitesi indeksi (BASDAI) ve AS Yaşam Kalitesi (ASQoL) ölçeği uygulandı. Bath AS Metroloji indeksi (BASMI) spinal mobilitayı değerlendirmek için kullanıldı ve aynı hekim tarafından ölçüldü. BASFI, BASDAI ve ASQoL'nin Türkçe versiyonları kullanıldı. BASFI ve BASDAI'nin Türkçe güvenilirlikleri onaylanmıştır (61,63).

Hastaların fonksiyonel aktiviteleri; BASFI ile değerlendirildi. Bu indeks günlük aktiviteler ile ilgili 8 madde ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 madde

içermekteydi. Her madde 10cm VAS üzerinden değerlendirildi. Yanıtlar 0=kolay, 10=mümkün değil arasında değişmekteydi. Hastalardan geçen hafta boyunca işleri yaparken ne derece zorlandığını düşünerek çizgi üzerinde işaretlemesi istendi. 10 skalanın ortalaması total BASFI skorunu verdi. Total skor 0-10 arasındaydı.

BASDAI hastalık aktivitesi ile ilgili 6 sorudan oluşmaktadır. Sorular; yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı ve şişliği, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğundan oluşmaktadır. Sonuncu soru sabah tutukluğunun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesi şeklindedir. Hastaların geçen haftaki durumlarını düşünerek soruları cevaplamaları istendi. İlk 5 sorunun 10cm'lik yatay çizgi üzerinde işaretlenmesi istendi. Başlangıç ve bitişinde sırasıyla "yok-çok şiddetli" kelimeleri yer almaktaydı. Sabah tutukluğu ile ilgili 2 sorunun ortalaması alındı ve birleştirilmiş bir skor sağlandı. Böylece her semptomu eşit ağırlık verildi. Toplam skor 0-50 üzerinden oluşturuldu. Ortalaması alınarak total BASDAI skoru elde edildi (0-10).

BASMI AS'li hastalarda spinal mobilitenin 5 değerlendirmesini kapsayan kombine bir indekstir. Değerlendirmeler lateral lomber fleksiyon, tragus-duvar mesafesi, lomber fleksiyon, intermalleoler mesafe ve servikal rotasyonu içerir (56,123). Bu ölçümler aksiyel durumu yansıtmada klinik olarak kullanışlı ve güvenilir bulunmuştur. (1). AS'yi karakterize eden radyolojik spinal değişiklikleri ve yumuşak doku tutulumunu kapsayan kullanışlı bir ölçümdür (124-125). AS Uluslar arası Çalışma Grubu (ASAS) BASMI'yi AS'de spinal mobilite ölçümleri için ana setin bir kısmı olarak benimsediler (126). Biz de BASMI skorunu elde etmek için servikal, torakal ve lomber bölgedeki mobilite ile ilgili 5 ölçümü yaptık. Bu ölçümler tragus duvar mesafesi, modifiye schober, servikal rotasyonlar (sağ ve sol rotasyon toplamının ortalaması alındı), lomber lateral fleksiyon farkı (sağ ve sol lateral fleksiyon fark toplamının ortalaması alındı), intermalleoler mesafe ölçümlerini içeriyordu. Her bir ölçüm 0=hafif hastalık, 1=orta hastalık, 2=ciddi hastalık şeklinde değerlendirildi. Beş ölçümün puanları toplanıp bulunan metroloji indeksinde toplam skor aralığı 0-10 arasında idi. Bu yapılan ölçümlerin dışında oksiput-duvar mesafesi, çene-sternum mesafesi, göğüs ekspansiyonu, torakal schober, lomber schober, el-yer ve intermalleoler mesafesi ölçüldü.

Hastaların boyun rotasyon hareket açıklığını değerlendirmek için goniometri kullanıldı.

Oksiput duvar mesafesi ölçümü için hasta ayakta ve duvara arkası dönük pozisyonda kalça ve dizleri olabildiğince düz olacak şekilde durdu ve başını nötr durumda mümkün olduğunca duvara değdirmeye çalıştı. Bu sırada oksiput duvar mesafesi cm cinsinden ölçüldü.

Tragus duvar mesafesi için hasta ayakta ve duvara arkası dönük olarak, kalça ve dizleri olabildiğince düz olacak şekilde, hasta başını rotasyon yapmadan mümkün olduğunca duvara değdirmeye çalıştı. Bu pozisyondayken sağ tragus-duvar arasındaki horizontal mesafe ölçüldü.

Torakal schober ölçümü için 7. servikal spinöz çıkıntı ve 30cm altı işaretlendi. Daha sonra hastadan belden ve boyundan maksimal antefleksiyon yapması istendi. Bu pozisyonda bu iki işaretlenmiş alan arası tekrar ölçüldü. Bu iki ölçüm arasındaki fark torakal schober olarak kaydedildi.

Hastaların göğüs ekspansiyonu eller rahat pozisyonda dururken ön 4. interkostal seviyedeki maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki mesafe değerlendirildi. Birkaç ölçüm yapıldı, en sık bulunan değer kaydedildi.

Schober ve modifiye schober testi için her iki superior iliak spine arasındaki hayali çizgide bir nokta işaretlendi. Bu noktadan 10cm yukarısı ve 5cm aşağısı işaretlendi. Daha sonra hastaya maksimum antefleksiyon yaptırıldı. Hasta bu pozisyondayken schober için daha önce işaretlenen 10cm'lik mesafe, modifiye schober için 15cm'lik mesafe tekrar ölçüldü ve iki ölçüm arasındaki farklar hesaplanarak kaydedildi. Yine maksimum antefleksiyon pozisyondayken el-yer mesafesi ölçüldü.

Lateral spinal fleksiyon ölçümü için hasta ayakta iken ve dizler tam ekstansiyondayken hastanın sağ ve sol orta parmak ucu zemin arası ölçüldü, daha sonra sağ ve sola tam lateral fleksiyondayken bu aralık tekrar ölçüldü. Aradaki fark kaydedildi.

İntermalleoler mesafe için hasta supin pozisyonda yatarken kalçalardan olabildiğince abduksiyon yaptırıldı ve iç malleolar arası mesafe ölçüldü.

ASQoL, AS'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği olup iki şıklı (evet-hayır) yanıtlar içeren, 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Maksimal skor 18 olup, artmış skor olumsuz yanıtı göstermektedir. Tüm hastalara bu ölçek kullanıldı. Skorlar hesaplanıp kaydedildi.

Hastaların laboratuvar değerlendirmesi olarak eritrosit sedimentasyon hızı (Standard Westgren metod kullanılarak) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü.

Hastalara sakroiliak grafi, pelvis grafisi, ön-arka ve lateral lumbosakral grafi, lateral servikal grafi çektirildi. Radyolojik skrolama Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoruna (SASSS), Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Omurga Skoru ve Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi'ne (BASRI) göre yapıldı. Radyolojik skorlar aynı hekim tarafından değerlendirildi.

Verilerin analizi için SPSS 14.0 (SPSS Inc., Il., USA) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için sonuçlar minimum, maksimum ve ortalama $\pm$ standart sapma (SS) şeklinde gösterildi. Bu değerleri bulmak için tanımlayıcı istatistik metodu kullanıldı. Sonuçların korelasyon analizi için spearman korelasyon testi uygulandı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tablolarda *: $p<0.05$, **: $p<0.01$ olarak belirtildi.

BULGULAR

Yaşları 23-81 arasında değişen, 18'i kadın (%24.7), 55'i erkek (%75.3) olmak üzere toplam 73 gönüllü AS hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalık süresi 6 ay ile 35 yıl arasında değişmekteydi. Hastalık başlama yaşı ortalaması 30.97 ± 9.97 olarak saptandı. Sabah tutukluğu süresi 0-420 dakika arasındaydı. Sigara alışkanlığı 0-66 paket/yıl aralığındaydı. 35 hasta (%47.95) sigara kullanmamaktaydı. Hastaların yaptığı haftalık egzersiz aktivitesi 0-10 saat/hafta aralığı olarak saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 1-90 mm/saat ve CRP düzeyleri 0.01- 35 mg/L aralığında değişmekteydi (Tablo IX).

Hastaların eğitim durumu ve ilaç kullanım durumları Tablo X'da sunuldu.

Tablo IX. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	Min-max	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	23-81	40.16 ± 10.40
VKI	17.09-38.06	26.23 ± 3.95
Hastalık süresi (yıl)	0.5-35	9.40 ± 8.92
Hastalık başlama yaşı	19-55	30.97 ± 9.97
Tutukluk (dakika)	0-420	41.85 ± 71.73
Sigara (paket/yıl)	0-66	7.98 ± 12.43
Aktivite (saat/hafta)	0-10	2.64 ± 2.83
ESH	1-90	32.81 ± 21.46
CRP	0.01-35	1.91 ± 4.25

Tablo X. Hastaların eğitim düzeyi, ilaç kullanımı

Eğitim düzeyi	Sıklık (%)
Okuma-yazma yok	1 (1.4)
Okuma-yazma	3 (4.1)
İlkokul	27 (37)
Ortaokul	3 (4.1)
Lise	24 (32.9)
Üniversite	15 (20.5)
İlaç kullanımı	Sıklık (%)
Yok	12 (16.4)
NSAİİ	14 (19.2)
SLZ	16 (21.9)
Mtx	1 (1.4)
SLZ+Mtx	3 (4.1)
İnfliximab	2 (2.7)
Etanercept	8 (11)
Adalimumab	4 (5.5)
NSAİİ+SZP	8 (11)
Adalimumab+SZP	2 (2.7)
Etanercept+SZP	1 (1.4)
SZP+Steroid	1 (1.4)
Mtx (enjeksiyon)+NSAİİ	1 (1.4)

Hastaların oksiput-duvar, tragus-duvar, çene-sternum mesafesi, schober, modifiye schober, torakal schober, göğüs ekspansiyonu, el-yer mesafesi, iç malleoler mesafe, lateral fleksiyon ölçümleri, BASMI, BASDAI, BASFI, ASQoL ölçüm sonuçları minimum, maksimum ve ortalama± standart sapma değerleri Tablo XI’de verildi.

Tablo XI. Hastaların klinik ölçüm minumum, maksimum ve ortalama±standart sapma değerleri

	Min-Max	Ort ± SS
Occip-duvar	0-20	2.99 ± 5.35
Tragus-duvar	10-36	14.82 ± 5.25
Çene-stern.	0-14	3.78 ± 3.23
Schober	0-6	2.73 ± 1.52
M.schob.	0.5-8.5	4.72 ± 2.24
T. schob.	0-5	2.04 ± 1.45
G.expans.	0-8	2.89 ± 1.73
El-yer mesafesi	0-41	13.02 ± 11.68
İç malleol. mes.	14-134	92.65 ± 19.38
Lateral fleks.	0-22	9.81 ± 5.19
BASMI	5-14	7.77 ± 2.63
BASDAI	0-9.5	4.42 ± 2.34
BASFI	0-9.3	3.64± 2.49
ASQoL	0-18	10.52 ± 5.26

Hastaların Bath AS indeksleri ve ASQoL ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu, aktivite düzeyleri, sigara ve haftalık egzersiz süresi arasındaki korelasyon incelendi. Buna göre; BASMI ile yaş ($r=0.45$, $p<0.01$), hastalık süresi ($r=0.48$, $p<0.01$), sigara alışkanlık düzeyi ($r=0.24$, $p<0.05$) arasında, BASDAI ile sabah tutukluğu süresi ($r=0.63$, $p<0.01$) arasında, BASFI ile yaş ($r=0.26$, $p<0.05$), sabah tutukluğu süresi ($r=0.39$, $p<0.01$) ve sigara alışkanlığı ($r=0.32$, $p<0.01$) arasında ve ASQoL ile sabah tutukluğu süresi ($r=0.37$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuçlar tablo XII’de gösterildi.

Tablo XII. Bath AS indeksleri ve ASQoL ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu, aktivite düzeyleri, sigara ve haftalık egzersiz süreleri korelasyon tablosu.

	yaş	cinsiyet	VKİ	eğitim	h.süresi	s.tutuk	aktivite	sigara	egzersiz
BASMI	0.45** <0.01	0.9 >0.05	0.02 >0.05	-0.11 >0.05	0.48** <0.01	-0.10 >0.05	0.01 >0.05	0.24* <0.05	0.01 >0.05
BASDAI	-0.10 >0.05	-0.18 >0.05	0.03 >0.05	-0.03 >0.05	-0.10 >0.05	0.63** <0.01	-0.12 >0.05	0.21 >0.05	-0.15 >0.05
BASFI	0.26* <0.05	-0.15 >0.05	-0.19 >0.05	-0.20 >0.05	0.13 >0.05	0.39** <0.01	-0.02 >0.05	0.32** <0.01	-0.12 >0.05
ASQoL	0.04 >0.05	-0.19 >0.05	0.19 >0.05	-0.23 >0.05	0.04 >0.05	0.37** <0.01	-0.07 >0.05	0.21 >0.05	-0.05 >0.05

Hastaların radyolojik indeksleri ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu, aktivite düzeyleri, sigara ve haftalık egzersiz süreleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. SASS ile yaş ($r=0.42$, $p<0.01$) ve hastalık süresi ($r=0.35$, $p<0.01$) arasında, M-SASS ile yaş ($r=0.54$, $p<0.01$) ve hastalık süresi ($r=0.41$, $p<0.01$) arasında, BASRI-v ile yaş ($r=0.50$, $p<0.01$) ve hastalık süresi ($r=0.53$, $p<0.01$) arasında, BASRI-t ile yaş ($r=0.48$, $p<0.01$) ve hastalık süresi ($r=0.51$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo XIII).

Tablo XIII. Radyolojik indeksler ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu, aktivite düzeyleri, sigara ve haftalık egzersiz süreleri arasındaki korelasyon tablosu.

	yaş	cinsiyet	VKİ	eğitim	h.süresi	s.tutuk	aktivite	sigara	egzersiz
SASS	0.42** <0.01	0.08 >0.05	0.03 >0.05	0.04 >0.05	0.35** <0.01	-0.21 >0.05	-0.07 >0.05	0.04 >0.05	-0.13 >0.05
M-SASS	0.54** >0.01	0.04 >0.05	0.04 >0.05	-0.05 >0.05	0.41** <0.01	-0.18 >0.05	-0.06 >0.05	0.06 >0.05	-0.15 >0.05
BASRI-v	0.50** <0.01	0.10 >0.05	-0.05 >0.05	-0.07 >0.05	0.53** <0.01	-0.23 >0.05	0.01 >0.05	0.19 >0.05	-0.11 >0.05
BASRI-t	0.48** <0.01	0.17 >0.05	-0.07 >0.05	-0.10 >0.05	0.51** >0.01	-0.24 >0.05	0.09 >0.05	0.21 >0.05	-0.09 >0.05

Bath AS ölçüm indeksleri ile ESH ve CRP düzeylerinin korelasyonu yapıldı. ESH ile Bath AS ölçüm indeksleri arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, serum CRP düzeyleri ile BASDAI ($r=0.48$, $p<0.01$) ve ASQoL ($r=0.32$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo XIV).

Tablo XIV. Bath AS ölçüm indeksleri ile ESH ve CRP düzeylerinin korelasyonu.

	BASMI	BASDAI	BASFI	ASQoL
ESH	-0.11 >0.05	0.16 >0.05	-0.10 >0.05	0.14 >0.05
CRP	-0.02 >0.05	0.48** <0.01	0.17 >0.05	0.32** <0.01

Hastaların Bath AS ölçüm indeksleri ile metrolojik ölçüm değerlerinin korelasyonu yapıldı. Buna göre; Bath AS metrolojik indeksi ile oksiput-duvar ($r=0.72$, $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.63$, $p<0.01$), çene-sternum ($r=0.70$, $p<0.01$) ve el-yer mesafesi ($r=0.29$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, schober ($r=-0.70$, $p<0.01$), modifiye schober ($r=-0.77$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.45$, $p<0.01$), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.47$, $p<0.01$), iç malleoler mesafe ($r=-0.71$, $p<0.01$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.77$, $p<0.01$) ölçümleri arasında ise negatif korelasyon saptandı. BASDAI ile ölçümler arasında ilişki bulunamadı. BASFI ile

oksiput-duvar ($r=0.35$ $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.33$, $p<0.01$) ve çene-sternum ($r=0.32$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, schober ($r=-0.26$, $p<0.05$), modifiye schober ($r=-0.33$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.36$, $p<0.01$), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.27$, $p<0.05$), iç malleoler mesafe ($r=-0.39$, $p<0.01$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.31$, $p<0.01$) ölçümleri arasında ise negatif korelasyon saptandı. ASQoL ile metrolojik ölçümler arasında korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar tablo XV’de gösterildi.

Tablo XV. Bath AS indeksleri ile metrolojik ölçüm değerlerinin korelasyon tablosu

	BASMI	BASDAI	BASFI	ASQoL
Occ-duv	0.72** <0.01	0.07 >0.05	0.35** <0.01	0.19 >0.05
Trag-duvar	0.63** <0.01	0.08 >0.05	0.33** <0.01	0.20 >0.05
Çene-stern	0.70** <0.01	0.08 >0.05	0.32** <0.01	0.06 >0.05
Schob.	-0.70** <0.01	0.06 >0.05	-0.026* <0.05	-0.01 >0.05
M. schob.	-0.77** <0.01	-0.002 >0.05	-0.33** <0.01	-0.09 >0.05
T. schob.	-0.45** <0.01	-0.07 >0.05	-0.36 <0.01	-0.18 >0.05
G. expans.	-0.47** <0.01	-0.06 >0.05	-0.27* <0.05	-0.12 >0.05
El-yer	0.29* <0.05	0.127 >0.05	0.18 >0.05	0.06 >0.05
İç malleol	-0.71* <0.01	-0.167 >0.05	-0.39** <0.01	-0.13 >0.05
Lat. fleks.				

Hastaların radyolojik ölçüm sonuçları ile metrolojik ölçümlerin korelasyonu yapıldı. SASSS ile oksiput duvar ($r=0.35$, $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.38$, $p<0.01$), çene-sternum ($r=0.40$, $p<0.01$) ve el-yer mesafesi ($r=0.31$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, schober ($r=-0.52$, $p<0.01$), modifiye schober ($r=-0.48$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.28$,

p<0.05), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.28$, $p<0.05$), iç malleoler mesafe ($r=-0.27$, $p<0.05$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.57$, $p<0.01$) arasında ise negatif korelasyon saptandı. M-SASS ile oksiput duvar ($r=0.38$, $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.46$, $p<0.01$) ve çene-sternum mesafesi ($r=0.53$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon, schober ($r=-0.55$, $p<0.01$), modifiye schober ($r=-0.52$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.34$, $p<0.01$), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.40$, $p<0.01$), iç malleoler mesafe ($r=-0.30$, $p<0.05$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.55$, $p<0.01$) arasında negatif korelasyon bulundu. BASRI-v ile oksiput duvar ($r=0.51$, $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.57$, $p<0.01$) ve çene-sternum mesafesi ($r=0.61$, $p<0.01$) ile pozitif korelasyon, schober ($r=-0.73$, $p<0.01$), modifiye schober ($r=-0.73$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.50$, $p<0.05$), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.39$, $p<0.01$), iç malleoler mesafe ($r=-0.41$, $p<0.01$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.65$, $p<0.01$) arasında ise negatif korelasyon saptandı. BASRI-t ile oksiput-duvar ($r=0.54$, $p<0.01$), tragus-duvar ($r=0.56$, $p<0.01$) ve çene-sternum mesafesi ($r=0.60$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon bulunurken, schober ($r=-0.70$, $p<0.01$), modifiye schober ($r=-0.70$, $p<0.01$), torakal schober ($r=-0.51$, $p<0.05$), göğüs ekspansiyonu ($r=-0.40$, $p<0.01$), iç malleoler mesafe ($r=-0.42$, $p<0.01$) ve lateral fleksiyon ($r=-0.60$, $p<0.01$) arasında ise negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar Tablo XVI'da sunuldu.

Tablo XVI. Radyolojik ölçümlerle metrolojik ölçüm değerlerinin korelasyonu

	SASSS	M-SASSS	BASRI-V	BASRI-T
--	-------	---------	---------	---------

Occ-duv	0.35** <0.01	0.38** <0.01	0.51** <0.01	0.54** <0.01
Trag-duvar	0.38** <0.01	0.46** <0.01	0.57** <0.01	0.56** <0.01
Çene-stern	0.40** <0.01	0.53** <0.01	0.61** <0.01	0.60** <0.01
Schob.	-0.52** <0.01	-0.55** <0.01**	-0.73** <0.01	-0.70** <0.01
M. schob.	-0.48** <0.01	-0.52** <0.01**	-0.73** <0.01	-0.70** <0.01
T. schob.	-0.28* <0.05	-0.34** <0.01	-0.50** <0.01	-0.51** <0.01
G. expans.	-0.28* <0.05	-0.40** <0.01	-0.39** <0.01	-0.40** <0.01
El-yer	0.31** <0.01	0.183 >0.05	0.20 0.113	0.17 >0.05
İç malleol	-0.27* <0.05	-0.30* <0.05	-0.41** <0.01	-0.42** <0.01
Lat. fleks.	-0.56** <0.01	-0.55** <0.01	-0.65** <0.01	-0.60** <0.01

Bath AS indeksleri ile radyolojik indekslerin korelasyonu incelendi. BASMI ile SASSS ($r=0.56$, $p<0.01$), M-SASSS ($r=0.57$, $p<0.01$), BASRI-v ($r=0.76$, $p<0.01$), ve BASRI-t ($r=0.75$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon bulundu. BASFI ile BASRI-v ($r=0.27$, $p<0.05$) ve BASRI-t ($r=0.29$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu bulgular Tablo XVII'de sunuldu.

Tablo XVII. Bath AS indeksleri ile radyolojik indekslerin korelasyonu

	BASMI	BASDAI	BASFI	ASQoL
--	--------------	---------------	--------------	--------------

SASSS	0.56** <0.01	-0.11 >0.05	0.16 >0.05	-0.14 >0.05
M-SASSS	0.57** <0.01	-0.11 >0.05	0.21 >0.05	-0.07 >0.05
BASRI-v	0.76** <0.01	-0.10 >0.05	0.27* <0.05	0.03 >0.05
BASRI-t	0.75** <0.01	-0.10 >0.05	0.29* <0.05	0.04 >0.05

Bath AS ölçüm indekslerin ve ASQoL ölçeğinin birbirleriyle korelasyonu yapıldı. Yapılan analiz sonucuna göre BASMI ile BASFI arasında ($r=0.43$, $p>0.01$), BASDAI ile BASFI ($r=0.59$, $p<0.01$) ve ASQoL ($r=0.65$, $p<0.01$) arasında, BASFI ile ASQoL arasında ($r=0.71$, $p<0.01$) pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar tablo XVIII’de sunuldu.

Tablo XVIII. Bath AS ölçüm indekslerin ve ASQoL ölçeğinin birbirleriyle korelasyonu

	BASMI	BASDAI	BASFI	ASQoL
BASMI	1	0.07 >0.05	0.43** <0.01	0.13 >0.05
BASDAI	0.07 >0.05	1	0.59** <0.01	0.65** <0.01
BASFI	0.43** <0.01	0.59** <0.01	1	0.72* <0.01
ASQoL	0.13 >0.05	0.65** <0.01	0.72* <0.01	1

Radyolojik indekslerin birbirleriyle korelasyonu yapıldı. Radyolojik indeksler arasında birbirleriyle çok iyi derecede pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar Tablo XIX’de gösterildi.

Tablo XIX. Radyolojik indekslerin birbirleriyle korelasyonu

	SASSS	M-SASSS	BASRI-V	BASRI-T
--	--------------	----------------	----------------	----------------

SASSS	1	0.92** 0.000	0.80** 0.000	0.80** 0.000
MSASSS	0.92** 0.000	1	0.85** 0.000	0.81 0.000
BASRI-V	0.80** 0.000	0.85** 0.000	1	0.97** 0.000
BASRI-T	0.80** 0.000	0.81** 0.000	0.97** 0.000	1

TARTIŞMA

AS daha çok aksiyel iskeleti tutan ancak periferik eklemleri de etkileyebilen, etyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu,

prognozunu ve tam olarak hastalık durumunu tanımlamak zordur. AS ve diğer seronegatif spondilartropatilerde hastalık şiddetinin belirlenmesi gecikmiştir. Problem AS'nin homojen bir bozukluk olmamasından kaynaklanmaktadır (127).

Şimdiye kadar ankilozan spondilitin hastalık aktivitesini belirlemek için çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. Bunlar; radyoloji indeksi, metroloji indeksi ve fonksiyonel disabilite ölçütleridir. Romatoid artritteki durumun tersine, hastalık aktivitesinin laboratuvar değerleri ne klinik aktiviteyi ne de radyolojik ilerlemeyi tam olarak yansıtmaz ve bunların AS'de kullanımı sınırlıdır. Radyografik değişikliklerin AS'de tanısız özelliği vardır. Ayrıca oluşan hasarı gösterir. Böylece hastalarda hastalığın ilerlemesi belirli aralarla radyografik değerlendirme yapılarak ölçülebilir (128). Bu nedenle radyografik ölçüm yönteminin hastalığın durumunu ne ölçüde yansıttığının önemi büyüktür. Bu amaçla birkaç skala geliştirilmiştir. Bu skalalar BASRI, SASS ve M-SASS yöntemleridir. Bizim bu çalışmadaki primer amacımız AS'li hastalarda bu radyolojik indekslerin hangisinin hastalığın durumunu daha iyi yansıttığını bulabilmektir. Bu amaçla çalışmaya 73 AS'li hasta dahil ettik. Hastaların çekilen radyografileri bu skalalara göre değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca hastalarda BASFI, BASDAI, BASMI ve BASMI'de kullanılan ölçümlerin yanı sıra oksiput-duvar, çene-sternum, torakal schober, lomber schober, el-yer ve intermalleoler mesafeleri de ölçüldü. Daha sonra yapılan bütün bu değerlendirmelerin birbiriyle korelasyonuna bakıldı.

Ankilozan spondilit, genellikle 2. ve 3. dekadlarda başlar (129). 28 yaşında pik yapar. Bizim vakalarımızda da hastalık başlama yaşı ortalaması 30.97 ± 9.97 olarak saptandı. Bu sonuç literatür verilerine yakın bulundu. AS erkeklerde 3 kat daha sık görülen bir hastalıktır (130-132). Hastalarımızın 18'i kadın (%24,7), 55'i erkekti (%75,3). Çalışmamızdaki yaklaşık erkek/kadın oranı 3/1'dir. Bu veriler de literatür verileriyle uyumlu olarak saptandı.

Hastaların sadece 5'inin (1:okuma yazma yok, 4:okuma yazma var) eğitimi yoktu veya çok düşüktü. Hastalara formlar doktorla birebir görüşme ile dolduruldu. Bu nedenle formlardaki ölçüm sonuçların hastaların durumunu yansıtan cevaplar olduğunu düşünüyoruz.

Semptomların rahatlamasında NSAİİ tedavisinin etkisi iyi olarak belirlenmiştir (A düzeyinde). Bir yılı aşkın süredir NSAİİ alan hastalarda spinal mobilite ve akut faz reaktanlarında düzelme sağlayabildiği görülmüştür. Çoğu NSAİİ AS'li hastalarda etkilidir. Semptomatik rahatlama yeterli değilse, diğer bir NSAİİ'ye geçilebilir. AS hastalarında yapılan 2 yıllık randomize, prospektif, kontrollü bir çalışmada sürekli NSAİİ kullanımı ile intermitant kullanımı kıyaslanmıştır (91). Bu çalışmanın sonuçları AS'li hastalarda sürekli NSAİİ

kullanımının hastalık radyolojik progresyonunu yavaşlattığını ileri sürmektedir. Bununla birlikte bu bulgular çelişkilidir (134). Hastalık modifiye edici ajanlar hastalığın inflamatuvar bulgularını ve yapısal hasarın hızını azaltan ilaçlar olarak bilinmektedir. En çok kullanılan ve en fazla üzerinde çalışılan bu grup ilaç sülfasalazindir. Bu ilaçla ilgili 11 çift kör randomize, plasebo kontrollü çalışmalar yayınlandı ve bunların iki meta-analizi yapıldı. Bu iki meta-analize göre; sülfasalazinin AS'de belirgin yararı gösterilememiştir. Bununla birlikte periferik poliartriti olan çoğunlukla psöriyatik artritli hastalarda ve aynı zamanda periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalarda da belirgin iyileşme olduğunu ileri sürmüştür (94-95). Bu çalışmaların çoğunda önemli limitasyon uzun hastalık süresidir (>10 yıl) ve bu nedenle erken hastalığın tedaviye daha iyi cevap verebileceği öne sürülmüştür. Ancak, semptom süresi en az 5 yıl olan 230 spondilartropatili hasta ile yapılan 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada sülfasalazin tedavisinin etkisiz olduğu doğrulanmıştır (135). Buna karşın yapılan bir meta-analizde sülfasalazinin AS'li hastalarda ESH'de ve spinal katılığın ciddiyetinde belirgin azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (A düzey) (136). Rutin pratikte sülfasalazinin kullanımı için primer endikasyon dirençli periferik artritli olan ve NSAİİ'ye ve fiziksel modalitelere cevapsız AS hastasıdır. Bizim çalışmamızdaki hastaların da yarısından fazlası (%52.1) sülfasalazin, NSAİİ veya her ikisini birden kullanmaktaydı.

Çalışmamızda, Bath AS indeksleri ve ASQoL ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, sigara, hastanın haftalık aktivite düzeyi ve önerilen egzersizleri yapma durumu arasında korelasyon olup olmadığı test edildi. Bu sonuçlara göre hastanın yaşı arttıkça BASMI'nin ve BASFI'nin de arttığı bulundu. Sonuçta yaşlanmayla birlikte hastanın mobilitesi ve fonksiyonları da kısıtlanmaktaydı. Bu sonuç bilinen bir bilgidir. Ayrıca hastalık süresi arttıkça BASMI'de paralel olarak artmaktaydı. Sonuç olarak kişi ne kadar zamandır hasta ise o derecede hastalıktan etkilenmekteydi, mobilitesi ve fonksiyonları azalmaktaydı. Sabah tutukluğu süresi ile hastalık aktivitesini ölçen BASDAI arasında iyi derecede korelasyon saptandı. Sabah tutukluğu BASDAI'de sorulan sorulardan birisidir. Sonuçta sabah tutukluğu BASDAI ölçüm sonucunu belirleyen öğelerden biridir. İkisi arasında ilişki olması beklenen bir sonuçtur. Yine sabah tutukluğu süresi ile BASFI ve ASQoL arasında da pozitif bir ilişki saptandı. Hastanın sabah tutukluğu ne kadar fazla ise hastalık o kadar aktivasyonda demektir. Sonuçta aktif hastalıkta hastanın fonksiyonları kısıtlanmaktadır ve yaşam kalitesi de o derecede etkilenmektedir. Sigara alışkanlık düzeyi ile BASMI ve BASFI arasında da pozitif korelasyon tespit edildi. Sonuç olarak hastanın sigara içme düzeyi

arttıkça hastanın ölçümleri kısıtlanmakta ve fonksiyonları da o derecede etkilenmektedir. Dinçer ve arkadaşları (137) yaptıkları bir çalışmada sigara içen ve içmeyen AS'li gruplar arasında hastalık aktivitesi ve fonksiyonu açısından farklılık saptamadıklarını raporlamışlardır. Aaverns ve arkadaşlarının (138) yaptıkları bir çalışmada ise sigara kullanan ve kullanmayan hastaların lomber schober testini, el-yer mesafesini, oksiput duvar mesafesini karşılaştırdıklarında sigara kullananlarda bu mobilite ölçümlerinin anlamlı ölçüde kısıtlandığını görmüşlerdir. Yine benzer olarak, Ward ve arkadaşları (139) AS'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada sigara hala kullanıyor olan hastalarda, geçmişte kullanmış veya hiç sigara kullanmamış olanlara göre fonksiyonel ve günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılığın daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla da uyumlu bulunmuştur.

Radyolojik indekslerle yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, sigara alışkanlık düzeyi, aktivite düzeyi ve önerilen egzersizleri yapma durumu arasındaki korelasyon varlığını analiz ettik. Yaş ve hastalık süresi ile radyolojik indeksler arasında pozitif bir ilişki saptandı. Sonuç olarak yaş ve hastalık süresi arttıkça hastalığın hastada yaptığı erozyonlar da paralel olarak artmaktaydı. Korelasyon katsayılarını incelediğimizde ise hastalık süresi ile BASRI-v ($r=0.53$) ve BASRI-t (0.51) arasında iyi derecede ilişki saptandı. Bu sonuçlara göre BASRI'nin diğer radyolojik indekslere göre (SASSS ve M-SASSS) çok fark olmasa da hastalık süresine duyarlılığının daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Kaya ve arkadaşları 31 AS'li hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada radyolojik yöntem olarak BASRI-v, SASSS ve NoIV yöntemlerini kullanmışlar ve bu radyolojik skorları hastalık süresi ile kıyaslamışlardır. Sonuçta; radyolojik skorlarla hastalık süresi arasında anlamlı pozitif ilişki bulmuşlardır (140).

AS hastalarının hastalık aktivitesini değerlendiren altın standartı yoktur. Araştırmacıların bu konu ile ilgili farklı görüşleri vardır. Hastalık aktivitesi ile ilgili AS'nin semptom ve bulgularını değerlendiren birçok yöntem geliştirilmiştir. CRP ve ESH gibi akut faz proteinlerinin daha objektif olduğu düşünülmüştür. Ancak çok yüksek ESH ve CRP düzeyleri AS'de genellikle yoktur ve klinik aktivite ve radyolojik progresyonla iyi korele değildir (141-142). Bizim çalışmamızda ise Bath AS indeksleri ve ASQoL ile ESH ve CRP düzeylerinin korelasyonunu incelediğimizde ise serum CRP düzeylerinin ESH'ye göre daha iyi aktivasyon kriterine sahip olduğunu görmekteyiz. Yapılan bu çalışmada CRP düzeyleri ile BASDAI arasında pozitif korelasyon saptadık. Sonuç olarak CRP düzeyleri ne kadar yüksekse Bath AS hastalık aktivite indeksi de o derece yüksek çıkmaktadır. Ayrıca CRP

düzeyleri ile ASQoL arasında da yine pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuçta hastalık aktifse hastanın ağrısı da fazla olacaktır ve ağrıya bağlı olarak hastanın yaşam kalitesi de o derece etkilenecektir.

Çalışmamızda hastaların Bath AS ölçüm indeksleri ile metrolojik ölçüm değerlerinin korelasyonuna baktık. BASFI ile ölçümler arasında belirgin anlamlı korelasyon saptandı. Sonuçta hastanın kısıtlılığı ne kadar fazla ise fonksiyonel durumu da o derecede kısıtlı olmaktadır. Ağrının ölçümleri etkileyebileceğini düşünerek BASDAI ile mobilite ölçümleri arasında korelasyona baktık. Ancak herhangi bir ilişki bulamadık. Haywood ve arkadaşlarının 150 AS'li hastada yaptıkları bir çalışmada spinal mobilite ile BASDAI arasında korelasyon olduğunu saptanmışlardır (57). Bizim çalışmamıza göre ölçümlerdeki kısıtlılık hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Sonuçta uzun süren hastalık sonucu hastanın mobilitesinde kısıtlanma olabilir, ancak hastanın hastalığı o anda aktivasyonda olmayabilir kanaatindeyiz.

Wanders ve arkadaşları (69) 217 AS'li hastada 4 yıllık takipte radyolojik ölçümlerden hangisinin en uygun metod olduğuna bakmışlardır. Bu amaçla hastalara 0-1.yıl-2.yıl-3.yıl ve 4. yılda radyografi çektiler ve BASRI, SASSS ve M-SASSS metodlarını kullanarak radyografik değerlendirme yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre progresyonu belirlemede M-SASSS yönteminin en iyi radyolojik metod olduğu sonucuna varmışlardır. Yine Wanders ve arkadaşlarının (129) AS'li hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada, spinal radyografik hasar ile spinal mobilite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuç olarak radyografik hasar oranı ile spinal mobilite arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Ancak yine bu çalışmanın sonucunda spinal mobilitenin AS'li bir hastada radyografik değerlendirmeye vekil olamayacağı sonucuna varılmıştır. Biz de çalışmamızda radyolojik indeksler (BASRI-v, BASRI-t, SASSS ve M-SASSS) ile metrolojik ölçümler arasındaki korelasyonu değerlendirdik. Hemen tüm ölçümlerle tüm radyolojik indeksler arasında pozitif korelasyon saptandı. Yalnızca bu ölçümler içinde el yer mesafesi ile SASSS arasında pozitif ilişki bulunurken, diğer radyolojik indekslerle bu ilişki saptanamadı. SASSS lateral lumbo-sakral grafide lomber bölgenin anterior ve posteriordaki erozyonlarının tek tek skorlanmasıyla elde edilir. Sonuçta lomber bölgenin hastalıktan tutulumunu gösteren en ayrıntılı radyolojik skordur diyebiliriz. El-yer mesafesi de lomber omurganın mobilitesini ölçen bir yöntemdir. SASSS diğer radyolojik yöntemlere göre lomber bölgeyi daha ayrıntılı incelediği için böyle bir sonuç çıkmış olabilir. Bizim sonuçlarımıza göre radyolojik indekslerin birbirine çok üstünlüğü olmadığı görüldü. Ancak yine de korelasyon katsayılarına baktığımızda en yüksek

ilişki BASRI ölçümünde görülmektedir. Korelasyon katsayıları 0.50 ile 0.73 arasında değişmektedir. Diğerlerinde (SASSS ve M-SASSS) ise korelasyon katsayıları 0.27 ile 0.55 arasında değişmektedir. Bu açıdan BASRI'nin diğer radyolojik indekslere göre üstünlüğü vardır diyebiliriz. Kaya ve arkadaşlarının (140) 31 AS'li hastada yaptıkları çalışmada, 3 radyolojik yöntem kullanılıp (SASSS, BASRI-v, NoIV), mobilite ölçümleri ile korelasyonuna bakılmıştır. Sonuçta en iyi NoIV yöntemi ile mobilite ölçümleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte BASRI-v ile modifiye schober ve BASMI arasında korelasyon saptanırken, SASSS ile sadece modifiye schober arasında ilişki bulunmuştur.

Yine bu çalışmamızda, Bath AS indeksleri ve ASQoL ile radyolojik indekslerin korelasyonunu inceledik. Tüm radyolojik indekslerle BASMI arasında pozitif korelasyon saptadık. BASMI ile SASSS ve M-SASSS arasında iyi derecede korelasyon (sırasıyla; $r=0.56$, $r=0.57$) bulunurken, BASRI-v ve BASRI-t ile çok iyi derecede korelasyon (sırasıyla, $r=0.76$, $r=0.75$) saptandı. Ayrıca BASRI-v ve BASRI-t ile BASFI arasında da yine pozitif ilişki bulunurken, diğer radyolojik indekslerle bu ilişki saptanamamıştır. Bu sonuçlara göre BASRI'nin diğer radyolojik indekslere göre hastanın fonksiyonel ve mobilite durumunu daha iyi yansıttığını söyleyebiliriz. Bununla ilgili literatür taramamızda radyolojik indekslerle Bath AS ve ASQoL ölçümlerinin ilişkisine inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık.

Bath AS ölçüm indekslerin ve ASQoL ölçeğinin birbirleriyle korelasyonu incelendi. Yapılan analiz sonucuna göre BASMI ile BASFI arasında, BASDAI ile BASFI ve ASQoL arasında, BASFI ile ASQoL arasında pozitif korelasyon saptandı. Sonuçta AS'li hastaların mobilitesi ne kadar kısıtlı ise ve hastalık ne kadar aktifse fonksiyonel düzeyleri de o derece kötü yönde etkilenmektedir. Yine fonksiyonel düzeyleri ne kadar kısıtlandıysa ve hastalıkları ne kadar aktifse yaşam kaliteleri de o denli düşmektedir. Sonuç olarak hastalık aktivasyonunda ağrı ve sabah tutukluğu artmaktadır, bu da hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkileyecektir. Yine aynı şekilde hastanın mobilitesinin kısıtlanması ile günlük yaşam aktivitelerini yapması zorlaşacak ve yaşam kalitesi de kötü yönde etkilenecektir.

Radyolojik indekslerin birbiriyle korelasyonunu inceledik. Bütün indeksler birbiriyle çok iyi derecede ilişkili bulundu. Bu sonuçlara göre uygulanan bu radyolojik indeksler hangisi kullanılırsa kullanılsın birbirine yakın sonuçlar vermektedir.

Sonuç olarak AS'de yapısal hasarı kantifiye eden güvenilirliği test edilmiş BASRI, SASSS ve M-SASSS geliştirilmiştir (143-145). BASRI sakroiliak eklemleri olduğu kadar

servikal ve lomber omurgayı da içerir. Benzer skorlama kalçalar için de mevcuttur. Bu skorlama metodları klinik ve gözlemsel çalışmalarda en çok kullanılan yöntemlerdir (2). SASSS sadece lomber omurgaları ve M-SASSS ise hem lomber hem de servikal omurgaların değerlendirildiği bir skorlamadır. Bizim sonuçlarımıza göre bu üç radyolojik ölçüm metodundan en güvenilir olanı BASRI 'dir diyebiliriz. BASRI'nin hem hastalık süresi ile hem mobilite ölçümleri ile olan korelasyonu ve hem de hastanın fonksiyonel durumunu yansıtmadaki sonuçları SASSS ve M-SASSS'a göre daha iyi bulunmuştur. Ayrıca bu radyolojik skorları uygularken süre olarak SASSS ve M-SASSS yöntemleri tek tek her bir vertebranın erozyunun değerlendirmek ve bunları toplamak gibi daha uzun sürmektedir. BASRI'de ise radyografi global olarak bakılıp değerlendirilmektedir. Sonuç olarak BASRI yönteminin rutinde daha kolay uygulanabilir, daha pratik bir yöntem olduğu ve bizim sonuçlarımıza göre hastanın o andaki durumunu daha iyi yansıttığı kanaatindeyiz.

ÖZET

Ankilozan spondilit, hastalığın ileri evresinde ankiloz ve sindesmofit formasyonuna yol açabilen genellikle sakroiliitis ve spondilitis şeklinde spinal inflamasyonla karakterize kronik inflamatuvar romatolojik bir hastalıktır. AS'nin hastalık aktivitesini, progresyonunu, prognozunu ve hastalık durumunu tanımlamak zordur. Radyografik değişiklikler AS'de tanı koydurucu öneme sahiptir. Ayrıca radyografi AS'de hasarı gösterir. Böylece AS'li hastalarda hastalığın ilerlemesi belirli aralarla radyografik ölçümler yapılarak değerlendirilebilir. Bu nedenle radyografik ölçüm yöntemi hastalığın durumunu yansıtması açısından çok önemlidir. Bu amaçla birkaç skala geliştirilmiştir. Bu skalalar Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Spine Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve Modifiye Stoke AS Spine Skoru (M-SASS) yöntemleridir.

Bu çalışmadaki primer amacımız AS'li hastalarda bu radyolojik indeksleri karşılaştırmak ve birbirlerine üstünlüklerini test edebilmekti. İkincil amaçlarımız ise; AS'li hastalarda hastalık aktivitesi, hastanın fonksiyonel durumu, yaşam kalitesi, metrolojik ölçümler ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Bu amaçla 73 gönüllü AS'li hasta (18 kadın, 55 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların fonksiyonel durumunu, hastalık aktivitesini ve yaşam kalitesini değerlendirmek için hastalara sırasıyla Bath AS Fonksiyonel indeksi (BASFI), Bath AS Hastalık Aktivitesi indeksi (BASDAI) ve AS Yaşam Kalitesi (ASQoL) ölçeği uygulandı. Bath AS Metroloji indeksi (BASMI) spinal mobilitayı değerlendirmek için kullanıldı. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ölçüldü. Hastalara radyolojik skorlama SASSS, M-SASS ve BASRI'ye göre yapıldı. Sonuçların korelasyon analizi için spearman korelasyon testi uygulandı.

Sonuç olarak; el-yer mesafesi SASSS ile korele çıkarken, diğer radyolojik indekslerle korelasyon saptanmadı. Diğer bütün mobilite ölçümleri ile radyolojik indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hastalık süresi ile radyolojik ölçümler arasında, serum CRP düzeyleri ile BASDAI ve ASQoL arasında ve sigara alışkanlık düzeyi ile BASMI ve BASFI arasında pozitif ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Radyolojik indeksler birbiriyle çok iyi derecede korele bulundu.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; BASRI'nin hem hastalık süresi ile, hem mobilite ölçümleri ile olan korelasyonu ve hem de hastanın fonksiyonel durumunu yansıtmadaki sonuçları SASSS ve M-SASSS'a göre daha iyi bulunmuştur. Ayrıca bu radyolojik skorları

uygularken SASSS ve M-SASSS yöntemleri tek tek her bir vertebranın erozyonu skorlandığı ve daha sonra bu skorlar toplandığı için BASRI'ye göre süre olarak daha uzun sürmektedir. BASRI'de ise radyografi global olarak bakılıp değerlendirilmektedir. Sonuç olarak BASRI yönteminin diğer radyolojik skorlara göre (SASSS ve M-SASSS) rutinde daha kolay uygulanabilir, daha pratik bir yöntem olduğu ve bizim sonuçlarımıza göre hastanın o andaki durumunu daha iyi yansıttığı kanaatindeyiz. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre hastanın sigara içme düzeyi arttıkça hastanın ölçümleri kısıtlanmakta ve fonksiyonları da o derecede etkilenmektedir.

COMPARISON OF RADIOLOGICAL INDICES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS SUMMARY

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatological disease characterized by spinal inflammation, usually in the form of sacroiliitis and spondylitis which may lead to syndesmophyte formation and ankylosis in the further course of the disease. Definition of activation, progress, prognosis, and situation of disease is difficult in patients with AS. The radiographic changes of AS have diagnostic importance. Furthermore, radiography shows the damage in AS. Thus, progress of disease can measure by performing radiographic evaluations at intermittent periods. Therefore, the radiographic index method which using in AS is very important in terms of reflecting the situation of disease. For this purpose, a several index has been devoloped. This indices are Bath AS Radiology Index (BASRI), Stoke AS Spine Skore (SASSS), Modified Stoke AS Spine Score (M-SASSS).

Primer aim of this study was compared this radiological indices (BASRI, SASSS, M-SASSS) and could tested adavantages between themselves. However, other aims were to evaluate correlations between activation of disease, functional situation of patient, quality of life, metrological measurements and accute phase reactants in AS patients.

For this purpose, 73 volunteer patients with AS (18 women, 55 men) were included to this study. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) were applied to evaluate the functional situation, disease activation and quality of life of patients, respectively. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) was used to evaluate the spinal mobility of patients. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) of patients levels were measured. Radillogical evaluation was performed according to Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS), Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (M-SASSS) and Bath Ankylosing Spondilitis Radiology Index (BASRI). Spearman correlation test was used to analysis correlations of outcomes.

In the conclusion; while finger to flor distance was found correlation with SASSS, it was not determined with other radiological indices. It was found correlation between the other mobility measurements with whole radiologic measurements of patients ($p<0.05$). Positive

correlation was determined between radiological measurements with disease duration, between BASDAI and ASQoL with serum CRP levels and between smoking with BASMI and BASFI ($p<0.05$). Very good correlation was defined between radiological indices.

According to outcomes of this study; correlation coefficients between BASRI and with disease duration and mobility measurements were found better than the other radiological indices (SASSS, M-SASSS). Also, it was showed that BASRI reflected better than other radiological indices the functional situation of patient. Furthermore, length of evaluation of BASRI process was shorter than the others. Because, The SASSS is obtained by assessing the lower border of T12, all 5 lumbar vertebrae, and the upper border of the sacrum on a lateral view and MSASSS procedure the anterior sites of the same vertebrae of the lumbar spine as described for the SASSS are scored, as are the anterior sites of the cervical spine from the lower border of C2 to the upper border of T1. However, roentgenogram was evaluated globally in BASRI. Consequently according to results of our study, we can suggest that BASRI can applied easier and is more practical and reflects better current situation of patient than other radiological indices. Addition, mobility and function of patient is limited to be parallel with to smoking levels.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, Bath AS indeksleri ve ASQoL ile yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, sigara, hastanın haftalık aktivite düzeyi ve önerilen egzersizleri yapma durumu arasında korelasyon olup olmadığı test edildi.

Yapılan analize göre:

-Hastanın yaşı arttıkça BASMI'nin ve BASFI'nin de arttığı bulundu. Sonuçta yaşlanmayla birlikte hastanın mobilite ölçümleri ve fonksiyonları da kısıtlanmaktaydı. Bu sonuç bilinen bir bilgidir.

-Ayrıca hastalık süresi arttıkça BASMI'de paralel olarak artmaktaydı. Sonuç olarak kişi ne kadar zamandır hasta ise o derecede hastalıktan etkilenmekteydi, mobilitesi ve fonksiyonları azalmaktaydı.

-Sabah tutukluğu süresi ile BASFI ve ASQoL arasında da pozitif bir ilişki saptandı. Hastanın sabah tutukluğu ne kadar fazla ise hastalık o kadar aktivasyonda demektir. Sonuçta aktif hastalıkta hastanın fonksiyonları kısıtlanmaktadır ve yaşam kalitesi de o derecede etkilenmektedir.

-Sigara alışkanlık düzeyi ile BASMI ve BASFI arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Sonuç olarak hastanın sigara içme düzeyi arttıkça hastanın ölçümleri kısıtlanmakta ve fonksiyonları da kötü yönde etkilenmektedir. AS'li hastalarda sigaranın bırakılması gibi profilaktik bir önlemin alınması, hastalığa yönelik bir risk faktörünün ortadan kaldırılmasında, solunum fonksiyonlarının dolayısıyla yaşam kalitesinin artmasında önemli olacağı kanaatindeyiz.

Radyolojik indekslerle yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim düzeyi, hastalık süresi, sabah tutukluğu süresi, sigara alışkanlık düzeyi, aktivite düzeyi ve önerilen egzersizleri yapma durumu arasındaki korelasyon varlığını analiz ettik.

-Yaş ve hastalık süresi ile radyolojik indeksler arasında pozitif bir ilişki saptandı. Sonuç olarak yaş ve hastalık süresi arttıkça hastalığın hastada yaptığı erozyonlar da paralel olarak artmaktaydı. Korelasyon katsayılarını incelediğimizde ise hastalık süresi ile BASRI-v ($r=0.53$) ve BASRI-t (0.51) arasında iyi derecede ilişki saptandı. Bu sonuçlara göre BASRI'nin diğer radyolojik indekslere göre (SASSS ve M-SASSS) çok fark olmasa da hastalık süresine duyarlılığının daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda Bath AS indeksleri ve ASQoL ile ESH ve CRP düzeylerinin korelasyonunu incelediğimizde serum CRP düzeylerinin ESH'ye göre daha iyi aktivasyon kriterine sahip olduğunu görmekteyiz. Yapılan bu çalışmada CRP düzeyleri ile BASDAI arasında pozitif korelasyon saptadık. Yani sonuç olarak CRP düzeyleri ne kadar yüksekse Bath AS hastalık aktivite indeksi de o derece yüksek çıkmaktadır. Ayrıca CRP düzeyleri ile AS yaşam kalitesini ölçen indeks (ASQoL) arasında da yine pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuçta hastalık aktifse hastanın ağrısı da fazla olacaktır ve ağrıya bağlı olarak hastanın yaşam kalitesi de o derece etkilenecektir.

Çalışmamızda hastaların Bath AS ölçüm indeksleri ile metrolojik ölçüm değerlerinin korelasyonuna baktık. BASFI ile ölçümler arasında belirgin anlamlı korelasyon saptandı. Sonuç olarak; hastanın kısıtlılığı ne kadar fazla ise fonksiyonel durumu da kötü yönde etkilenmektedir. Aktivasyon döneminde ağrı da fazla olacağından ağrının ölçümleri etkileyebileceğini düşünerek BASDAI ile mobilite ölçümleri arasında korelasyona baktık. Ancak herhangi bir ilişki bulamadık. Bizim çalışmamıza göre ölçümlerdeki kısıtlılık hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Sonuçta uzun süren hastalık sonucu hastanın mobilitesinde kısıtlanma olmuş olabilir, ancak hastanın hastalığı o anda aktivasyonda olmayabilir kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1.Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 1197-1208.

2. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997: 969-982.
3. Khan MA. Ankylosing spondylitis. Clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. Mosby, St. Louis, 1994; 25.1-10.
4. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B) :44-50.
5. Russel AS. Ankylosing spondylitis: History. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. Rheumatology. Mosby, St. Louis, 1994; 23.1-2.
6. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA editors. Rheumatology. Mosby, St. Louis, 1994: 24.1-6.
7. Taurog JD. Seronegative spondyloarthropathies. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH editor. Primer on the Rheumatic Disease. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997: 180-183.
8. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Aqbaba S. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. Z Rheumatol 1977; 36:294-98.
9. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN editors. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press, Oxford, 1998:1058-1070.
10. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. J Rheumatol 1999;26(9):1953-8.
11. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3 ed. Elsevier Limited, Philadelphia, 2003: 1183-92.
12. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. Arthritis Rheum 1987;30(2):201-12.
13. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. Am J Med 2005;118(6):592-603.
14. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, Wordsworth BP, Cornélis F. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. Ann Rheum Dis 1996;55(4):268-70.

- 15.**Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Campbell D, Andrew L, March R, Shatford JL, Weeks DE, Calin A, Wordsworth BP. A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(4):588-95.
- 16.**Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, Yoshinoya S, Juji T, Ito K. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1672-7.
- 17.**Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, Thomson G. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1135-41.
- 18.**Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, Scarpa R, Bitti P, Sebastiani G, Passiu G, Mathieu A, Sorrentino R. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000;27(9):2193-7.
- 19.**McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* 1999;26(5):1110-6.
- 20.**Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, López-Larrea C. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28(6):1288-93.
- 21.**Brown MA, Kennedy LG, Darke C, Gibson K, Pile KD, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth BP. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):460-5.
- 22.**Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1823-8.
- 23.**Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983;26(12):1460-4.
- 24.**Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, Pile KD, Calin A, Ebringer A, Weeks DE, Wordsworth BP. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000;9(11):1563-6.

- 25.**Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, Rubin L, Siminovitch KA, Weeks DE, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001;68(4):918-26.
- 26.**Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, Inman RD, Mahowald M, Maksymowych WP, Martin TM, Yu DT, Stone M, Rosenbaum JT, Newman P, Lee J, McClain JA, West OC, Jin L, Reveille JD. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2246-54.
- 27.**Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993;20(11):1900-4.
- 28.**Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1353-5.
- 29.**Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999;354(9191):1687-90.
- 30.**Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* 2000;355(9209):1097-8.
- 31.**Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003;30(9):2054-8.
- 32.**Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, Calin A. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004;31(9):1775-8.
- 33.**Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1547-54.
- 34.**Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163(12):6665-70.
- 35.**Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett* 2004;575(1-3):1-8.

- 36.** Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, Tsai JJ, Liu CS, Liu HW. Free HLA class I heavy chain-carrying monocytes--a potential role in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2002;29(5):966-72.
- 37.** 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(10):1542-51.
- 38.** Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
- 39.** Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J. Low T cell production of TNF- α and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60(1):36-42.
- 40.** Inman RD. Ankylosing spondylitis. In: Klippel JH editor. *Primer on the Rheumatic Disease*. Atlanta, Arthritis Foundation, 1997: 189-195.
- 41.** Çolak B, Çelik A, Kirazlı Y. Ankilozan spondilitte bulgu ve belirtilerin epidemiyolojik dökümü. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; 3(3): 157-165.
- 42.** Sarpel T, Şahin G, Güzel R. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1996; 2(4): 247-249.
- 43.** McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):244-50.
- 44.** Ryall NH, Hellivell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 10(3): 265-301.
- 45.** Jenkinson TR, Mallorie PA, VVhitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis(AS). The Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694-98.
- 46.** Ölmez N, Günaydın R, Gürkan A, Elcin F. Ankilozan spondilitte kalkaneus lezyonları. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; 3(3): 167-171.
- 47.** Calin A, Edmurjds L, Kennedy G. Fatigue in ankylosing spondylitis- Why is it ignored? *J Rheumatol* 1993; 20:991-995.

- 48.**Kılınç A, Dinçer F, Kes S, Kabukçu M. Ankilozan spondilitte kalp tutulumunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. Romatol Tıp Rehab 1997; 8(1): 15-19.
- 49.**Karabekir İ, Toğrol E, Saraçoğlu M. Ankilozan spondilit ve kauda ekuina sendromu olan bir olgu sunumu: klinik ve laboratuvar değerlendirme ile bulbokavernöz refleks incelemesinin tanıda önemi. Romatol Tıp Rehab 1997; 8(1): 59-62.
- 50.**Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999; 26: 971-974.
- 51.**Özel S, Ünal B, Tetik S. Ankilozan spondilitte Ig A ve CRP düzeyleri: hastalık aktivitesi ile ilişkileri. Romatizma 1995; 10(2): 72-75.
- 52.**Çoğalgil Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. Romatol Tıp Rehab 1998; 9(1): 10-14.
- 53.**Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed Tomography and magnetic resonans imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. Arthritis Rheum 1993; 23:161-176.
- 54.**Uzun Ü, Uçan H, Bodur H. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmesi. Romatol Tıp Rehab 1998; 9(4): 230-233.
- 55.**Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 235-237.
- 56.**Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. J Rheumatol 1994;21(9):1694-8.
- 57.**Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. Rheumatology (Oxford) 2004;43(6):750-7.
- 58.**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(12):2286-91.
- 59.**Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing

Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* (Oxford) 1999;38(9):878-82.

60.Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.

61.Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(4):280-4.

62.Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2004;Jul 10 (e-pub) DOI: 10.1007/s00296-004-0481

63.Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):41-7.

64.Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25(5):368-72.

65.Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22(4):740-4.

66.Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(3):197-202.

67.Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.

68.Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996;35(4):373-6.

69.Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde DM. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on

the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2622-32.

70.MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.

71.Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zuehlsdorf S, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1046-55.

72.D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):523-33.

73.Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.

74.Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol* 2003;30(4):764-73.

75.Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):577-86.

76.van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24(11):2225-9.

77.van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(4):951-4.

78.Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.

- 79.**van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, Bruckel J. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):386-94.
- 80.**Braun J, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, Khan MA, Sieper J, van der Linden S. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):S9-23.
- 81.**Ward MM, Kuzis S. Validity and sensitivity to change of spondylitis specific measures of functional disability. *J Rheumatol* 1999; 26:121-27.
- 82.**Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the health assessment questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17:946-950.
- 83.**Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S. A comparative study of the usefulness of the Bath ankylosing spondylitis functional index and the Dougados functional index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:961-965.
- 84.**Rouf J, Stucki G. Comparison of the Dougados functional index and the Bath ankylosing spondylitis functional index. A literature review. *J Rheumatol* 1999; 26: 955-960.
- 85.**Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III); 40-50.
- 86.**Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondyloarthropathy treatment: progress in medical therapy. *Bailliers Clin Rheumatol* 1998; 12: 717-36.
- 87.**Paulus HE. FDA arthritis advisory committee: serious gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etc. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1450-1.
- 88.**Coles LS, Fries JF, Kraines RG, Roth SH. From experimental to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983;74:820-8.
- 89.**Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.

90.Hawkey C, Laine L, Simone T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 370-7.

91.Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.

92.Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1482-6.

93.Dougados M, Vam der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, Zeidler H, Kvien TK, Olivieri I, Dijkmans B. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.

94.Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, Mahowald ML, Schumacher HR Jr, Taylor T, Budiman-Mak E, Cohen MR, Vasey FB, Luggen ME, Mejias E, Silverman SL, Makkena R, Alepa FP, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of ankylosing spondylitis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.

95.Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R. A study to determine the active moiety in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1400-5.

96.Handler RP. Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1989;32:232-4.

97.Ferraz Mb, Silva HC, Atra E. Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. *J Rheumatol* 1991; 18: 146-7.

98.Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Francisco J. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-2.

99.Altan L, Bingöl Ü, Karakoç Y, Aydinler S. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 255-9.

- 100.**Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2054-5.
- 101.**Durez P, Horsmand Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000; 39: 182-4.
- 102.**Geher P, Gumor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001; 7: 105-7.
- 103.**Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 134-8.
- 104.**Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23: 659-64.
- 105.**Gunaydın I, Pereira PL, Daikeler T, Mohren M. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injections of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000; 27: 424-8.
- 106.**Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-73.
- 107.**Braun JB, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E. Anti-tumor necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): 51-60.
- 108.** Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, Molina R, Ballesta A, Muñoz-Gómez J. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
- 109.**Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.

110.Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.

111.Baeten D, Van Damme N, Van den Bosh F. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthritis is restored by anti-TNF- α . *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 750-5.

112.Baeten D, Kruithof E, Van den Bosh F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor α therapy on synovium in spondyloarthritis. Histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 186-95.

113.Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.

114.Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-33.

115.Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-14.

116.Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, Luongo R, Russell AS. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29: 959-65.

117.Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.

118.Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.

- 119.**Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropaty. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-17.
- 120.**Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
- 121.**Dougados M. Treatment of spondyloarthropaties. Recent advances and prospects in 2001. *J Bone Spine* 2001; 68: 557-63.
- 122.**Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT.. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 249-54.
- 123.**Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1995;22:1609.
- 124.**Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol* 1995;34:767–70.
- 125.**Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005;64:988–94.
- 126.**van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J. ASAS/SAA recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:386–94.
- 127.**Calin A, Porta J, Fries JF. Assessing disease activity in ankylosing spondylitis. *Lancet* 1987; 5: 1072.
- 128.**Dawes PT. Stoke ankylosing spondylitis spine score. *J Rheumatol* 1999; 26:4:993-96.
- 129.**Fenlon HM, Casserly I, Sant SM, Breatnach E. Plain radiographs and thoracic high-resolution CT in patients with ankylosing spondylitis. *AJR* 1997; 168:1067-1072.
- 130.**Dahnert W. Radiology review manual. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 36.
- 131.**Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH. Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:571-573.

- 132.** Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000; 20:1623-1635.
- 133.** Wanders A, van der Heijde D, Landewe R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756-1765.
- 134.** Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 20:539-557.
- 135.** Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, Brandt J, Haibel H, Hammer M, Krause A, Mielke F, Tony HP, Ebner W, Gömör B, Hermann J, Zeidler H, Beck E, Baumgaertner M, Sieper J. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: A multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1147-1153.
- 136.** Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33:722-731.
- 137.** Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H. The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. *Tohoku J Exp Med.* 2007 Aug;212(4):423-30.
- 138.** Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25(3): 138-42.
- 139.** Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(5): 710-7.
- 140.** Kaya T, Gelal F, Gunaydin R. The relationship between severity and extent of spinal involvement and spinal mobility and physical functioning in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov;25(6):835-9. Epub 2006 Jan 4.
- 141.** Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E. Ankylosing spondylitis. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26: 980–4.
- 142.** Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in ankylosing spondylitis, a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:766–70.

- 143.**Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: Application of the Bath ankylosing spondylitis radiology index. *J Rheumatol* 1999; 26:988-992.
- 144.**Dawes P.T. Stoke ankylosing spondylitis spine score. *J Rheumatol* 1999; 26:993-996.
- 145.**Creemers M.C, Franssen M.J, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: An extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:127-129.