

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ERKEN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ
HASTALARDA MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE ORTAYA KONAN
SAKROİLİT VARLIĞININ RADYOLOJİK
SAKROİLİT GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sibel IŞIK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İzmir 2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ERKEN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ
HASTALARDA MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMEDE ORTAYA KONAN
SAKROİLİT VARLIĞININ RADYOLOJİK
SAKROİLİT GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Sibel IŞIK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Servet AKAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. SPONDİLOARTRİTLER	3
2.1.1. SPONDİLOARTRİT PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1.a.Sakroiliak eklemlerin anatomisi.....	3
2.1.1.b.Genetik faktörler	5
2.1.1.c.Sitokinler	8
2.1.1.d.Çevresel faktörler	8
2.1.2.KLİNİK BULGULAR ve TANI.....	8
2.1.3.SAKROİLİAK EKLEMLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ	17
2.1.3.a.Direk grafi	18
2.1.3.b.Sintigrafi	18
2.1.3.c.Bilgisayarlı Tomografi	19
2.1.3.d.Magnetik rezonans Görüntüleme	19
3.MATERYAL VE METOD.....	20
3.1.Magnetik rezonans görüntüleme ve skrolama.....	20
3.1.a.Sakroiliak eklemlerde aktif inflamatuvar lezyonlar.....	20
3.1.b.Yapısal hasar lezyonları	21
3.1.2.MRI sakroiliit.....	21
3.2.Direkt grafilere sakroiliak eklemlerin skorlanması	22
4.İSTATİSTİKİ ANALİZLER	23
5.SONUÇLAR.....	24
6.TARTIŞMA	30
7.KAYNAKLAR.....	34

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca verdiği emek ve uzmanlık tezini hazırlama sürecimdeki kıymetli yardım ve görüşleri için tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Servet Akar'a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince değerli katkıları dolayısıyla, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere, bölüm mensubu tüm öğretim üyelerine saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yardımını esirgemeyen sevgili ablam Uzm. Dr. Dilek Solmaz'a teşekkür ederim.

Son olarak; her konuda beni destekleyen ve hayatımı kolaylaştıran eşim, anne-babama, ablam ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr.Sibel Işık

KISALTMALAR

SpA	Spondiloartropati
AS	Ankilozan Spondilit
IBA	İnflamatuvar bel ağrısı
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
ReA	Reaktif Artrit
PsA	Psöriatik Artrit
USpA	Undiferansiye SPA
TNF	Tümör nekroz faktörü
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
BT	Bilgisayar Tomografi
KIO	Kemik İliği Ödemi
ASAS	Spondiloartrit Uluslararası Değerlendirme Derneği
ASpA	Aksiyel SPA
EA	Enteropatik Artrit
SIE	Sakroiliak eklem
ESSG	Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu
IL23	Interlökin23

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartrit ilişkili hastalıklarda rolü olası loküs, genler ve fonksiyonları	7
Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri	10
Tablo 3 . İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri	14
Tablo 4: Sakroiliitte görüntüleme yöntemlerinin tanısal potansiyelleri	18
Tablo 5. Sakroiliak magnetik rezonans görüntülemesi bulunan hastaların analize uygunlukları	24
Tablo 6. Analize dahil edilen hastaların başlıca demografik ve klinik karakteristikleri ve analiz edilemeyen hastalar ile karşılaştırılması.....	25
Tablo 7. Çalışma grubunun hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları	26
Tablo 8. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemede kemik iliği ödemi varlığı için gözlemciler arası uyum.....	26
Tablo 9. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemede kemik iliği ödemi varlığı için gözlemci içi uyum	27
Tablo 10. As geliştiren hastalar.....	28
Tablo 11. Radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili faktörler; korelasyon ve regresyon analizi sonuçları.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 65 yaşında bir erkek hastanın sakroiliak eklem (SİE) anatomik kesitleri	5
Şekil 2. HLA-B27 molekülünün spondiloartrit patogenezinde olası rolüne ait mekanistik yaklaşım	6
Şekil 3. Ankilozan spondilit tanısı için karakteristik olan direkt grafilerde grade1-l grade 2 (A), grade 3 (B) ve grade 4 (C) sakroiliit örnekleri.	10
Şekil 4. Spondiloartrit sınıflaması için Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu kriterleri ...	11
Şekil 5. Spondyloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (<i>Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS</i>) aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri	16
Şekil 6. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemeye aktif sakroiliit ile uyumlu kemik iliği ödemi.....	21

ERKEN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE ORTAYA KONAN SAKROİLİT VARLIĞININ RADYOLOJİK SAKROİLİT GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Gerekçe: Ankilozan spondilitte (AS) tanıda gerekli olan radyolojik sakroiliit gelişimi yaklaşık bir dekat kadar sürebilmekte ve bu durum tanı gecikmesine yol açmaktadır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) sakroiliak eklemden aktif inflamasyonu gösterme ve erken tanıyı kolaylaştırmak için giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Ancak MRI anormalliklerinin prognostik önemi net değildir. Bu nedenle, bu çalışmada radyolojik sakroiliit gelişimi ve MRI değişiklikleri arasındaki ilişkiyi inceleme yanında radyolojik sakroiliit için ön-gördürücü olabilecek faktörleri saptamayı amaçladık.

Yöntem: 26.06.2002 ve 29.12.2006 tarihleri arasında Romatoloji kliniğinde istenilen tüm MRI incelemeleri gözden geçirildi, bazal ve takip (en az bir yıl sonra) grafileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sakroiliit ile ilgili MRI bulgularının tanımlanması için ASAS/OMERACT grubu önerileri kullanıldı. MRI’da kemik iliği ödemi (KIO) Leeds skorlama sistemi kullanılarak skorlandı. Direk grafide sakroiliak eklemler modifiye New York kriterlerine uygun olarak skorlandı. Tüm MRI incelemeleri ve radyografik görüntüler bir araştırmacı tarafından değerlendirildi ve daha sonra aynı araştırmacı, random seçilen bir grup grafi ve MRI incelemelerini kör olarak yeniden değerlendirdi. Araştırmacının kendi içindeki (intra-reader) güvenilirliği için linear kappa değerleri kullanıldı. Demografik bilgileri, klinik ve laboratuvar özellikleri hasta kayıtlarından elde edildi.

Sonuçlar: Veritabanı taraması ile 472 hastanın MRI incelemesi saptandı, bunların 50’sinin MRI incelemesi SİE’lere yönelik değildi. Geri kalan 422 hastanın (322 kadın [%77], 97 erkek [%23]) 167’si (%39.6) analize uygundu ancak bir MRI incelemesi teknik nedenlerle değerlendirilemedi. Çalışmaya alınan hastalar ile analize giremeyen hastaların MRI incelemesi sırasındaki dışında demografik özellikleri ve hastalık ilişkili bulguları oldukça benzerdi. Yalnızca çalışma grubunun tetkik sırasındaki ortalama yaşları daha fazla idi. 346 hastanın tetkikinin radyolojik raporuna ulaşıldı ve KIO varlığı açısından gözlemciler arası uyum değerlendirildiğinde $\kappa=0.550$ olarak ve bu uyum istatistiki olarak anlamlı idi. MRI’da akut değişiklikler için gözlem içi (intraobserver) önemli derecede ($\kappa = 0.750$; <0.001), modifiye New York kriterlerine göre radyolojik sakroiliitin varlığı için ise mükemmel uyum

tespit edildi. Bazal direkt grafilerinin yeniden değerlendirilmesinde 3 hastanın modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılabilirdi görüldüğünden bu üç hasta sonraki analizlere dahil edilmedi. MRI değerlendirilmelerinde, 53 (%32) hastada KIO saptandı ve bu hastaların 24'ünde sakroiliak eklemde en az bir kadranda grade 2 ve üzerinde KIO tespit edildi. Ortalama dört yıllık takipte on hastada radyografik sakroiliit gelişmişti. MRI'da KIO ve yüksek derece KIO varlığı radyolojik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulundu. Ayrıca, MRI'da yapısal değişikliklerin varlığı, erkek cinsiyet, HLA B27 pozitifliği ve üveit varlığı da sakroiliit gelişimi ile korele idi. Regresyon analizinde ise orta şiddette KIO varlığı ve erkek cinsiyet radyolojik sakroiliit gelişimi için bağımsız değişkenler olarak saptandı.

Tartışma: Başlangıçta MRI'da SIE'de aktif inflamatuvar lezyon varlığı gelecekte AS gelişimi ile ilişkili görülmektedir.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SACROILIAC JOINT ABNORMALITIES ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND THE DEVELOPMENT OF RADIOGRAPHIC SACROILIITIS IN PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

ABSTRACT

Objective: The diagnosis of ankylosing spondylitis is usually delayed since the development of radiographic sacroiliitis may take about a decade. Magnetic resonance imaging (MRI) is increasingly used to visualize active inflammation in sacroiliac joints (SIJ) and to facilitate earlier diagnosis. However the prognostic significance of MRI abnormalities is unclear. Thus we aimed to evaluate the relationship between MRI changes and the development of radiographic sacroiliitis. We also investigate the predictive factors for the radiographic sacroiliitis.

Method: All MRI examinations ordered by the Rheumatology clinic between 26.06.2002 and 29.12.2006 were reviewed and patients who had both baseline and follow up (at least one year apart) plain radiographs were included in the study. ASAS/OMERACT suggestions were used for the definition of MRI findings relevant for sacroiliitis. MRIs were scored for the bone marrow edema using the Leeds scoring system and SIJ radiographs according to modified New York criteria. All MRIs and radiographs were evaluated by one of the investigator and intra-reader reliability was assessed by using linear kappa values. Demographic information, clinical and laboratory features were obtained from the patients records.

Results: In the predefined period there were 472 MRI examinations, 50 of them were not MRI of SIJs. Of the remaining 422 patients (322 female [77%]) 167 (39.6%) were eligible for the analysis however one MRI could not be evaluated due top image quality. The demographic and disease related variables were similar for the patients included in the study and who were excluded from the analysis. However our study group was older than exluded patients. The results of the radiologic reports were available for 346 patients and interobserver agreement was moderate for inflammatory changes on MRI ($\kappa = 0,550$, $p < 0.001$) Intra-observer reliability was good ($\kappa = 0,750$; $p < 0.001$) for MRI inflammation and perfect for presence of radiographic sacroiliitis according to modified New York criteria. In the re-evaluation of baseline radiographs three patients has unequivocal sacroiliitis therefore they were excluded from the subsequent analysis. Baseline MRI examination showed bone marrow

edema (BME) in 53 (32%), and in 24 of them there were $\geq$ grade 2 BME in at least one quadrant of SIJs. Ten patients developed radiographic sacroiliitis in the average four years of follow up. Both the presence of BME itself and high grade BME on MRI were correlated with the development of radiographic sacroiliitis. Radiographic sacroiliitis in the follow up was also correlated with the structural changes detected on MRI, male sex, HLA-B27 positivity, and uveitis. In the regression analysis moderate to severe BME and male sex were found to be independent predictors of the development of radiographic sacroiliitis.

Discussion: The occurrence of SIJ activity by MRI at baseline was related to future development of AS.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartritler (SpA) başlıca sakroiliak eklem ve omurga olmak üzere aksiyal iskeleti tutan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık grubudur. Bir hastanın, en yaygın şekilde kullanılan kriter seti olan modifiye New York kriterlerine göre (1) bu grubun prototipi olan ankilozan spondilit (AS) olarak sınıflanabilmesi için radyografik sakroiliit gelişimi zorunludur. Bu nedenle inflamatuvar bel ağrısı (IBA) olan hastalarda AS veya SpA tanısı konulabilmesi yaklaşık bir dekat kadar gecikebilmektedir (2). Yanı sıra bazı hastalarda yalnızca hafif bir sakroiliit gelişirken çoğu AS hastasının spinal füzyona ilerlemediği bilinmektedir. Günümüzde özellikle SpA'li hastalarda yakınmaların kontrolü ve AS'de görülen inflamasyonun iyileşmesinde yararlı olduğu gösterilen tümör nekroz faktör alfa'yı (TNF- α) inhibe eden ilaçların yaygın kullanıma girmiş olması nedeniyle hastalığın erken tanısı ve kötü prognoza sahip hastaların tahmin edilebilmesi önem kazanmaktadır (3).

Aksiyal SpA'in (ASpA), AS spektrumunun New York kriterlerini henüz karşılamayan erken ve daha az şiddetli formu olduğuna inanılmaktadır (4). ASpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve magnetik rezonans görüntülemenin (MRI), kemik iliği ödemeine yol açması (KIO) nedeniyle inflamasyonun saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (3). Bununla birlikte MRI ile erken dönemde tespit edilen sakroiliak eklem değişikliklerinin ve özellikle KIO'nun uzun vadede hangi oranda direkt grafilerde tanı koydurucu değişikliklere ve dolayısıyla AS gelişimine yol açtığı ve hastalık açısından kötü prognozu gösterip göstermediği henüz çok net değildir.

Bu konuda daha önce yapılmış ve sonuçları çelişkili toplam 4 çalışma bulunmaktadır. İlk yapılan çalışmada başlangıçta MRI pozitif 12 hastanın dokuzunda dördüncü ayda hala MRI değişikliklerinin olduğu ve 1-2 yıllık takipte 11 hastada direkt grafide değişikliklerin geliştiği bildirilmiştir (5). Daha sonraki bir çalışmada medyan dört yıllık IBA olan ve başlangıçta tanısız direkt grafi değişikliği olmayan HLA B27 pozitif 25 hastanın 3 yıllık izlemi bildirilmiştir. Başlangıçta çoğunluğunda MRI değişikliklerinin gözlemlendiği ve AS aile öyküsü pozitif olan 9 hastanın bulunduğu bu seçilmiş grupta, üçüncü yıl sonunda direkt grafiler ile erken dönemde MRI'da gösterilen KIO arasında ilişki bulunamamıştır (6). İnflamatuvar bel ağrılı 34 hastanın bir yıllık izlem sonuçlarının yayınlandığı bir diğer çalışmada başlangıçta 32/34, birinci yıl sonunda 33/34 hastanın MRI'da sakroiliak anormalliğinin varlığı ve takip sonunda direkt grafide sakroiliit skorlamasının anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir (7).

Bununla birlikte olasılıkla takip süresinin çok kısa olmasından dolayı direkt grafide görülen sakroiliak eklem değişiklikleri MRI sonuçları ile ilişkili bulunmamıştır. Son olarak iki yıldan daha kısa süreli inflamatuvar bel ağrısından yakınan ancak bir kısmında AS'e ait tanısal radyolojik değişikliklerin de görülebildiği 50 hastanın ortalama 7.7 yıllık takibinde başlangıçta MRI ile saptanan orta ve ciddi kemik iliği ödeminin %77 sensitivite ve %62 spesifisite ile AS gelişimini tahmin etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (3)

Yukarıda bahsedilen literatür bilgileri ışığında bu çalışmamızda sakroiliak eklem MRI'nın direkt grafide şüphesiz sakroiliit gelişimi için prediktif değeri ile SpA ve özellikle AS için prognostik değerinin test edilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTRİTLER

SpA; AS, reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit (enteropatik artrit; EA), juvenil SpA ve ayrımlaştırılamayan spondiloartritleri (undiferansiye; uSpA) içeren büyük ve kısmen heterojen bir hastalık grubudur (8). SpA konsepti ilk defa 1974 yılında Moll ve arkadaşları tarafından (9, 10) birbirleriyle ilişkili bu hastalık grubunu vurgulamak üzere “*seronegative spondarthritides*” ismiyle ortaya konulmuştur. Bu hastalıkların aynı ailede gruplandırılmalarının en önemli nedeni ortak bazı genetik, klinik ve radyolojik özellikleri paylaşıyor olmalarıdır (8). Öte yandan aynı hastada veya ailesinde, aynı zamanda veya zaman içerisinde birden fazla aynı gruptan hastalık ortaya çıkabilmektedir (10). Bu konsepti destekleyen diğer bir güçlü kanıtta hayvan çalışmalarından gelmiştir. Nitekim HLA-B27 transgenik sıçanlarda, SpA’lı insanlarda gözlenen değişik klinik bulguların gelişmesidir (11).

2.1.1. SPONDİLOARTRİT PATOFİZYOLOJİSİ

Bu grup hastalığın altında yatan patofizyolojik faktörlerin saptanması; hastalık tanı ve sınıflamasının yanında hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve sonuç ölçeklerinin ortaya konulmasında da yardımcı olmaktadır.

Sakroiliak eklemler (SİE), AS başta olmak üzere, SpA grubunda en sık ve çoğu kez de ilk etkilenen yapıdır. Bu nedenle sakroiliak eklem anatomisinden kısaca bahsedilecektir.

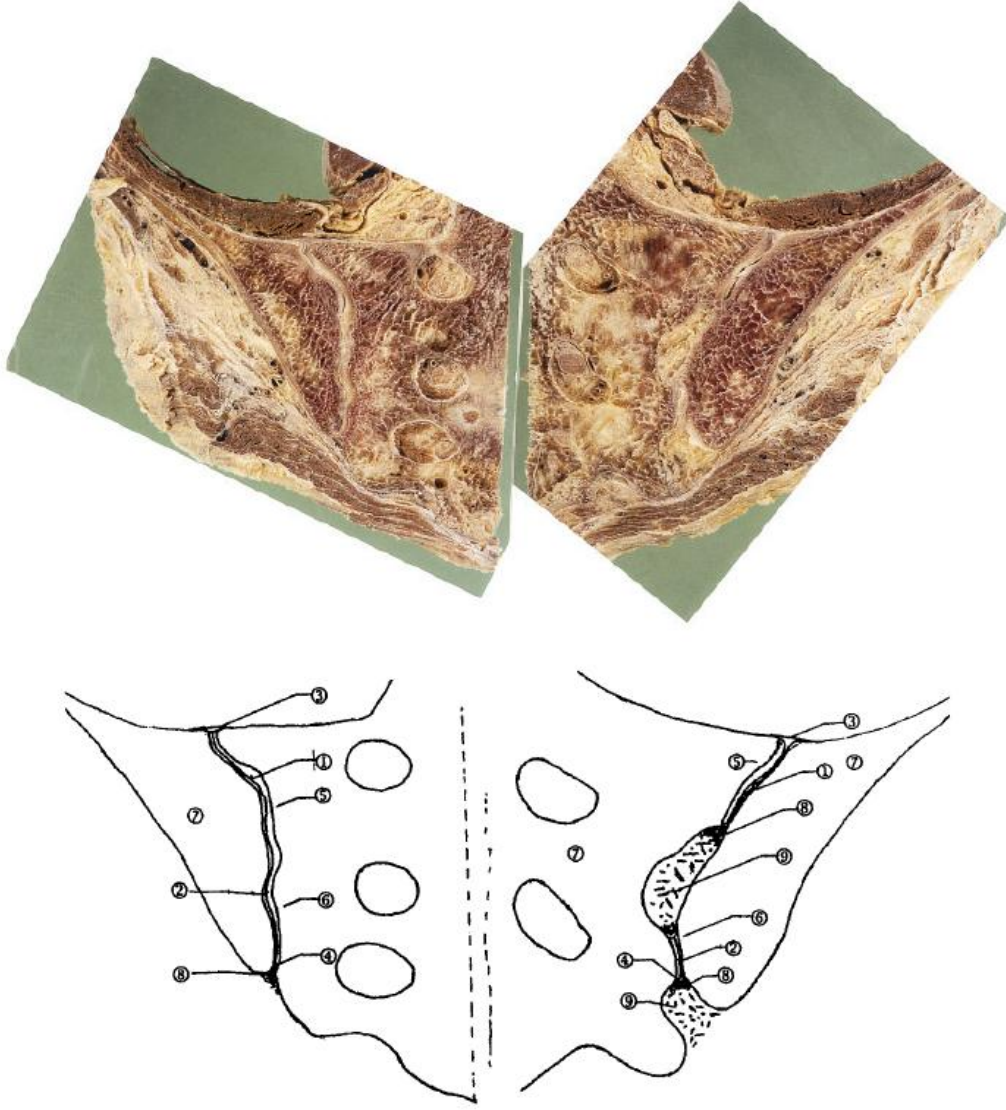
2.1.1.a.Sakroiliak eklemlerin anatomisi

Sakroiliak eklem, sakrumun lateral yüzü ile iliak kemiğin medial yüzünde aynı isimle adlandırılan “*fasies articularisleri*” arasında oluşan kısmen sinoviyal bir eklemdir. Auriküler şekilli bu eklem bir uzun bir de kısa kolu vardır.Uzun kol posterolateral ve kaudal yerleşimli, kısa kol ise posterior ve ventral yerleşimlidir. SİE hem fibröz eklem uyan ligamentöz yapılara ve sınırlı hareket özelliğine sahiptir, hem de sinovyal membranı ve kapsülü ile sinovyal eklem özgün inflamatuvar aktivite gösterir. SİE’i oluşturan sakrum ve iliumun kemik yüzleri, her iki tarafta, diğer eklemlerin aksine girintili çıkıntılıdır ve her iki yüzde bulunan girinti ve çıkıntılar birbirine sokulacak şekilde uygunluk gösterir. Bu kemik girinti ve çıkıntılar çeşitli ligamanların bağlanma alanlarıdır.

Sakroiliak eklemin 2/3 kaudal-ventral parçası sinovial eklem özelliğinde olup, iliak yüzde ince fibröz kıkırdak, sakral yüzde ise kalın hiyalen kıkırdak eklem yüzünü döşemektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kadınlarda daha erken dönemde eklem kıkırdağının incelendiği ve eklemin daraldığı bazen de fibröz bir eklem özelliği aldığı bildirilmektedir. SIE'nin 1/3 kranial parçası ligamentöz eklem özelliğindedir. Eklem radyografik değerlendirilmesinde bu iki parçanın ayırt edilmesi güçtür. Genç bireylerde interossöz eklem aralığı 2-5mm arasında değişir.

Sakroiliak ekleme yapışan ligamentler ve kapsülün innervasyonu karmaşıktır ve bu da semptomların çeşitliliğine sebep olabilir Ön kısım muhtemelen L2-S2 köklerinin anterior kollarından, ayrıca obturator sinir ve süperior gluteal sinir tarafından innerve edilmektedir. Arka kısım L4-S3'ün posterior dalları tarafından innerve edilmektedir. Bu çeşitlilik SIE ağrısının yansıma alanlarını (kalça %94, alt lomber %72, uyluk %48, üst lomber %6) açıklamaktadır (12).

AS ve uSpA hastalarında etkilenen anatomik yapıların incelendiği bir çalışmada (13) MRI ile AS'li hastalarda erken dönemde daha sık bilateral sakroiliit görüldüğü (%84 vs %48) bulunmuştur. Aynı çalışmada erken ve geç hastalık evrelerinde görülen lezyon sayısı yanında tutulan eklem bölgeleri dolayısı ile anatomik yapıların da farklı olabileceği gösterilmiştir (Şekil 1). Nitekim erken dönemde öncelikle iliak kanadın etkilendiği, ilerleyen dönemde ise daha çok sakral etkilenme olduğu bulunmuştur. Yine erken evrede kemik iliği ve dorsokaudal sinovyal eklem; geç evrede ise entezis ve ligaman tutulumunun ön plana geçtiği gösterilmiştir.



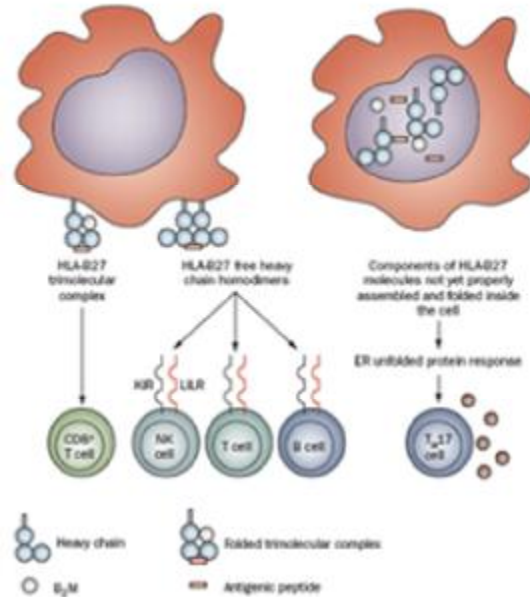
Şekil 1. Üst: 65 yaşında bir erkek hastanın sakroiliak eklem (SİE) anatomik kesitleri. **Alt:** İliak vs sakral değişikliklerin gösterilmesi için SİE’lerde tutulan anatomik yapıların dağılım şeması. Sol: Kranial kesit. Sağ: Daha kaudal kesit. 1. cavum ventral, 2. cavum dorsal, 3. ventral eklem kapsülü, 4. dorsal eklem kapsülü, 5. ventral subkondral kemik, 6. dorsal subkondral kemik, 7. (diffüz/fokal değişiklikler) kemik iliği, 8. entezis, 9. ligamanlar (13).

2.1.1.b.Genetik faktörler:

Öncelikle AS başta SpA grubu hastalıkların ailesel birikim göstermeleri altta yatan genetik faktörlere dikkat çekmiştir. Nitekim aile çalışmalarında yazarlar, AS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %80-90’la varabileceğini ileri sürmüşlerdir (14). Yine monozygotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha fazla konkordans görülmesi, hastalığa yatkınlık için genetik faktörlerin, çevresel faktörlerden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (10).

Spondiloartritler için major genetik faktör, bir sınıf I major histokompatibilite komponent (MHC) molekülü olan HLA-B27'dir. Genetik olarak birbirlerinden çok farklı olabilecek popülasyonlarda hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Günümüzde 70'den fazla alleli tanımlanmış olan HLA-B27'nin B*2705, B*2702 ve B*2704 alt tipleri hastalık gelişimi ile açıkça ilişkili bulunurken B*2706 ve B*2709 AS için oldukça düşük bir risk (koruyucu allel?) getirmektedir (15-20).

HLA-B27'nin hastalık patogenezindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak bazı teoriler ileri sürülmüştür. Geleneksel patofizyoloji çerçevesindeki ilk teoride HLA-B27 molekülünün, CD8 pozitif T lenfositlerine öz veya yabancı olabilecek "artritogenik peptidi" sunarak rol oynadığı düşünülmüştür ancak HLA-B27 transgenik sıçanlarda CD8 pozitif T lenfositlerin rolü olmadığı gösterilmiştir (10, 21-23). Son zamanlarda popülerlik kazanan bir teoriye göre (Şekil 2) HLA-B27 molekülünün $\beta 2$ mikroglobulin içermeyen serbet ağır zincirlerinin hücre yüzeyinde eksprese edilerek killer immünglobulin like reseptörler gibi ilgili reseptörler aracılığı ile inflamasyonu tetikledikleri ileri sürülmüştür (24). Ayrıca HLA-B27 ağır zincirinin, endoplazmik retikulum içerisinde, $\beta 2$ mikroglobulin ve peptid ile birleşmeden önce yanlış katlandığı ve sonuçta "katlanmamış protein yanıtı" (*unfolded protein response; UPR*) aracılığı ile inflamasyonu tetikleyebileceği de düşünülmektedir (25-27).



Şekil 2. HLA-B27 molekülünün spondiloartrit patogenezinde olası rolüne ait mekanistik yaklaşım (28).

HLA-B27 varlığı kuzey Avrupa ve Amerika’lı AS hastalar arasında %80-90 pozitif olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte genel popülasyonda, beyazlarda HLA-B27 pozitif bireylerin yalnızca küçük bir kısmı AS geliştirmektedir (%5-6) ve bu durum total genetik yatkınlığın ancak %20-40’nın HLA-B27 ile açıklanabileceğini düşündürmüştür (10, 11). Bu gözlemlerden yola çıkılarak yapılan tüm genom ilişki çalışmalarında ve genetik ilişki çalışmalarında diğer bazı genlerin rolü olabileceği (Tablo 1) ortaya konulmuştur (29-34).

Tablo 1. Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartrit ilişkili hastalıklarda rolü olası loküs, genler ve fonksiyonları (10).

Kromozom	Gen	Fonksiyon	İlişkili olduğu hastalık		
			Ankilozan spondilit	Psoriasis	İnflamatuvar barsak hastalığı
6p21.3	HLA-B	Antijen sunumu	Evet	-	-
5q15	ERAP1	Aminopeptidaz	Evet	Olası	-
1p31.2	IL 23R	Sitokin Reseptörü	Olası	-	Evet
2p15	-	-	Evet	-	-
21q22	-	-	Evet	-	-
12p13.2	TNFRSF1A	Sitokin Reseptörü	Olası	-	Evet
16q22	TRADD	Sinyalizasyon	Olası	-	-
9q32	TNFSF15	Enflamatuvar sitokin	Olası	-	Evet
2q14	IL1A	Enflamatuvar sitokin	Olası	-	-
2q12	IL1R2	Sitokin Reseptörü	Olası	-	-
9q34	CARD9	Doğal immun yanıt	Olası	-	-
4q21.3	ANTXR2	Vasküler morfogenezis	Olası	-	-

2.1.1.c.Sitokinler

Spondiloartritlerde, inflamasyonun başlaması ve devamında iki sitokinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri TNF- α 'dır ve anti-TNF ajanların hastalık tedavisindeki etkinliği bu sitokinin yerine işaret etmektedir (10, 35). Diğer sitokin ise interlökin 23'tür (IL23). Genetik bulguların yanında, HLA-B27 tarafından indüklenen UPR da IL-23 üretimini artırıyor olabilir.

2.1.1.d.Çevresel faktörler

Chlamydia trachomatis çeşitli hastalıkların yanında ReA için de iyi bilinen bir etkidir. Uzun zamandır AS'de de rol oynayabileceği düşünülmüş ve bazı bildirimler bu hastalarda artmış enfeksiyon sıklığını ortaya koymuştur (8, 36-39).

Genetik risk faktörleri ve diğer ilişkili faktörler hala SpA'lerin ikinci major bulgusu olan, osteoproliferasyon ve ankiloza yol açan, belirgin doku yeniden yapılanmasını (*remodelling*) açıklamamaktadır (10). Bu konuda ileri sürülen bazı hipotezler mevcuttur. İlk hipotezin temelinde görüntüleme ve histoloji çalışmalarının açıkça gösterdiği şekilde hem periferik hem aksiyal SpA alt tiplerinde kemik destrüksiyonu ve erozyonun belirgin bulgular arasında olması yer almaktadır (10, 40, 41). Bu durumda, patoloji alanında kemik ve kırıldak hasarına yol açan hücresel ve moleküler yollar aktive olmaktadır. Bir diğer hipoteze göre inflamasyonun erken döneminde artan TNF osteoproliferasyona yol açan başlıca moleküller olan Wnt sinyal yolağını Dickkopf-related protein-1 başta olmak üzere bazı molekülleri upregüle ederek inhibe etmektedir. Daha sonraki dönemlerde ise, TNF azalması ile, Wnt-aracılı yeniden modelleme üzerindeki fren mekanizmasının kalkması sonucu yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği düşünülmektedir (10, 42, 43). Ancak bu teori ile pek çok sindesmotitin inflamasyonun saptanmadığı yerlerde gelişmesi açıklanamamaktadır (10).

2.1.2.KLİNİK BULGULAR ve TANI

Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumu SpA'ların en önemli ortak klinik özellikleridir. Bu nedenle çoğu hasta klinikte hastalar bel veya kalça ağrısı ile başvururlar (44). Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski PsA'lı olguların %67'sinde gözlenir (45). ReA, PsA, EA ve uSpA sakroiliitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimetriktir. AS için, sakroiliak eklem yangısı patognomoniktir. Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki (entezis noktaları)

enflamasyona entezit denir ve SpA grubu hastalıklarda gözlenen diğer önemli ortak kas iskelet tutulumunu temsil eder. SpA’da eklem hareketinin fazla olduğu fibrokartilaj yapıdaki entezis bölgelerinde enflamasyon olur. Klinikte en sık aşıl tendiniti ve plantar fasiit şeklinde görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğundan şikayet ederler (46).

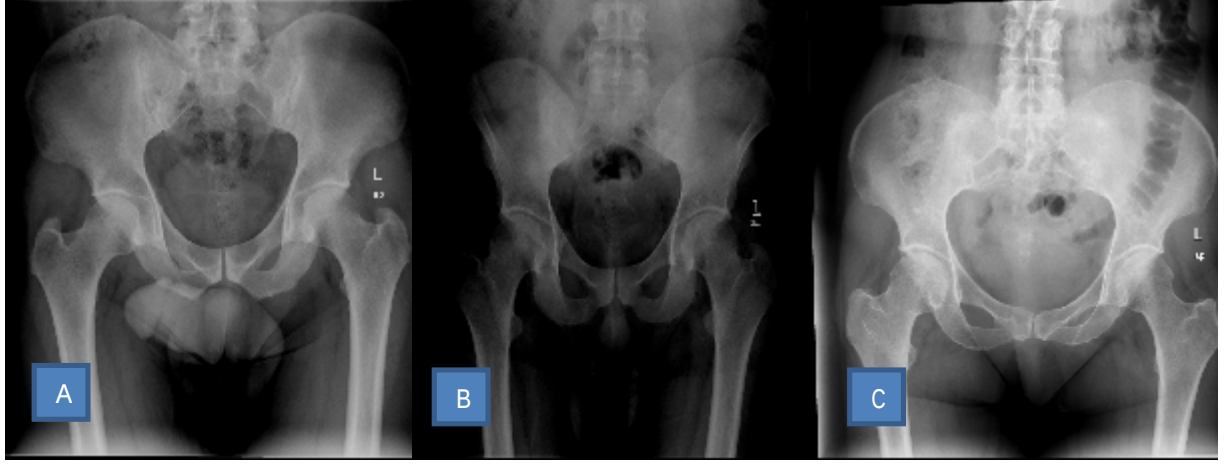
Bu grup hastada ortak olarak görülen ve kas iskelet sistemini ilgilendiren son ortak bulgu özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimetrik ve oligoartiküler etkileyen periferik artritir. AS’de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da yardımcı olabilir. PsA’de periferik eklem tutulumu; distal interfalangial eklem tutulumu, asimetrik saçılmış oligoartrit, daktilit, multilan artrit yanı sıra simetrik poliartrit şeklinde de olabilir.

Spondiloartritli hastaların hemen tüm alt tiplerinde görülebilecek oldukça heterojen eklem-dışı tutulumlar gözlenebilmektedir. Göz (akut anterior üveit, konjunktivit), cilt (psoriasis, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum) ve mukoza (ülseratif kolit veya Crohn hastalığı, oral aftlar, prostatit, servisit, üretrit) tutulumları bunların başlıca örneklerini oluşturmaktadır. AS’de nadiren aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları ve miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir (8).

Spondiloartrit tanısı için spesifik tanısal test yoktur ancak bu hastalıklarda romatoid faktör başta otoantikörler gözlenmez, HLA-B27 testinin de tanısal değeri sınırlıdır. Bunun yanı sıra uzun süredir tanı ve sınıflama dışında klinik yaklaşım ve hastalık yönetiminin spesifik bir hastalık alt grubuna mı yoksa genel olarak gruba mı yönelik olması konusunda da görüş birliği yoktur.

AS, spondiloartrit grubunun en sık görülen ve en şiddetli alt tipidir ve diğer alt tiplerin de sonucu olabilir (47). AS sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferasında geliştirilmiştir (48). Bu kriterler ile sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek olmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur (49). Bu durum 1966 yılında New York kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (50). Bu kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiği ve bunun AS’in ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroiliit varlığı (Şekil 3) gerekli görülmüştür. Ancak AS’li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar

bileşkede veya lumbal omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının (İBA) özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (1).



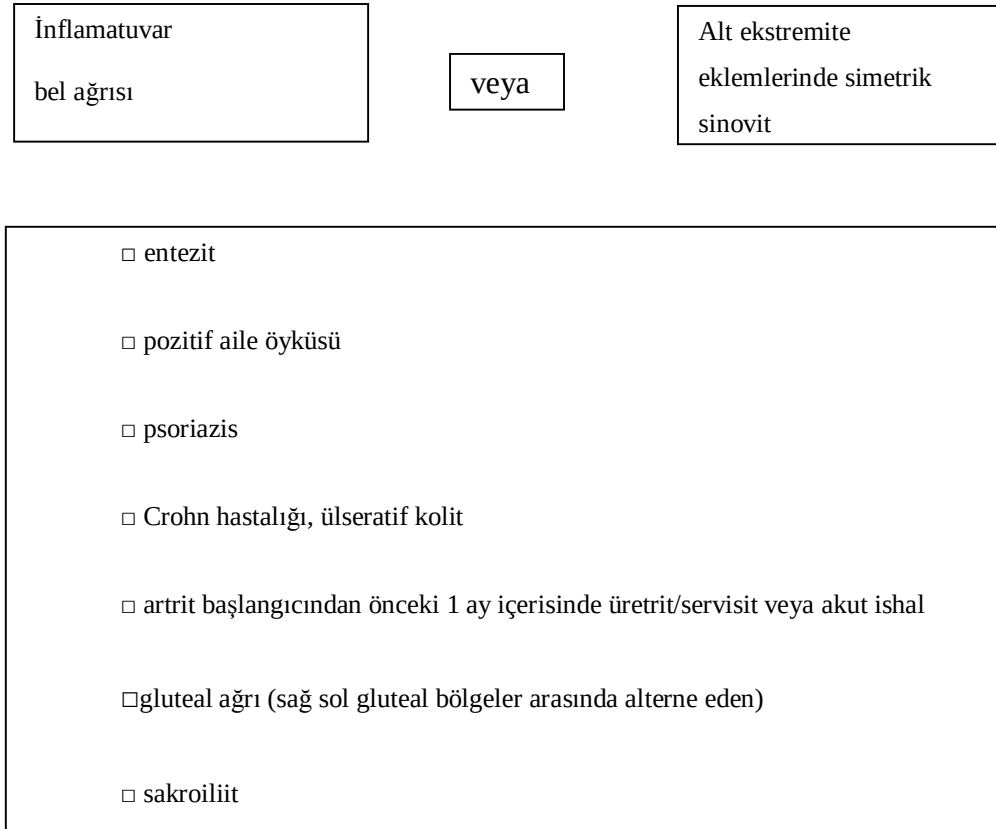
Şekil 3. Ankilozan spondilit tanısı için karakteristik olan direkt grafilerde bilateral grade 2 (A), grade 3 (B) ve grade 4 (C) sakroiliit örnekleri.

Son haliyle New York kriterleri (Tablo 2) günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur.

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri (1)	
Klinik Kriterler	
1.	Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2.	Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3.	Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik kriterler	
1.	Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2.	Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri	
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter	

AS yanında ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları (51) bir kriter seti ileri sürmüşler ve hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun sınıflamasına olanak sağlamışlardır.

Hemen ertesinde bildirilen Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterleri (52) geliştirilmiştir ve o zamandan beri en çok referans gösterilen kriter seti olmuştur (Şekil 4).



Şekil 4. Spondiloartrit sınıflaması için Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu kriterleri(53)

ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (4). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Öyle ki 1080 AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısal

gecikmenin varlığı gösterilmiştir (2, 53) . Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroiliit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (53). Hastalık süresinin radyografik sakroiliit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve ≥ 20 yıl olanlarda %86 radyografik sakroiliit kanıtı olduğu bulunmuştur (54). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır (55). Son dönemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyal iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRI'nin kemik iliği ödemine neden olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (3).

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRI ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya ≤ 10 yıl semptom süresi olan 236 AS ve ≤ 5 yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyal SpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyal SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür (56). Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroiliit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedendir ki başlıca aksiyal yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile

preradyografik (nonradyografik) evre - [Undiferansiye] aksiyal SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir (4, 56, 57). Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAID’la sınırlı kaldığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS’de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısız gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi (4, 58). Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRI ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (58). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA’lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (59).

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının (inflamatuvar bel ağrısı-IBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (Tablo 3) ve en yaygın kullanılan IBA kriterlerine (60) alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden (Tablo 3) (55) sonra aynı grup tarafından yeni, “uzmanlara göre IBP kriterleri” (Tablo 3) geliştirilmiştir (61).

Tablo 3 . IBA* Kriterleri

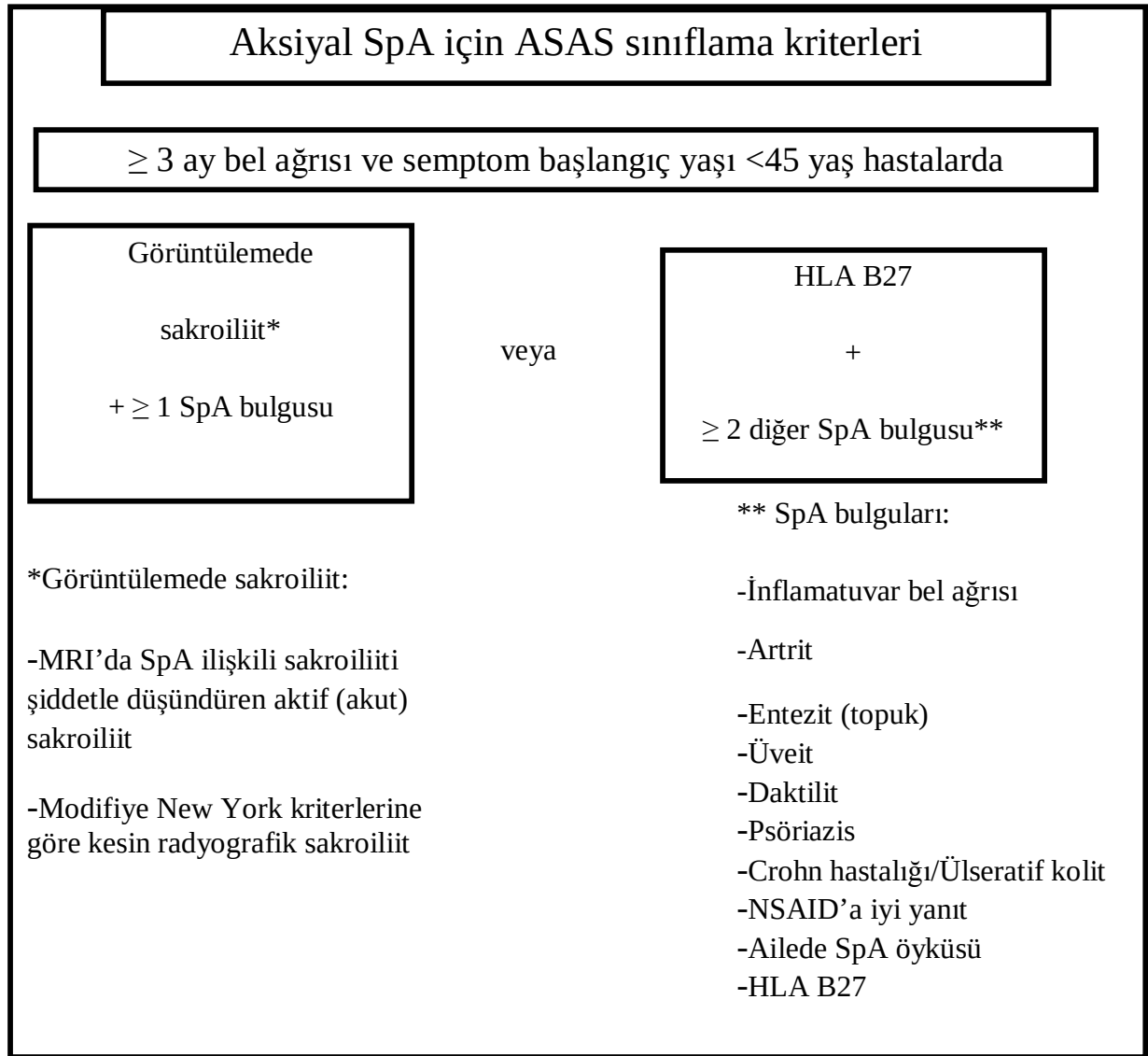
Calin Kriterleri (60)
1. 40 yaş altı başlangıç
2. Bel ağrısının >3ay sürmesi
3. Sinsi başlangıç
4. Sabah katılığıının varlığı
5. Egzersizle düzelme
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir
Berlin kriterleri (55)
1. >30 dakika sabah katılığı
2. İstirahatle değil egzersizle düzelme
3. Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma
4. Alterne gluteal ağrı
Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'siolmalıdır
Uzmanlara göre IBA* kriterleri (61)
1. 40 yaş altı başlangıç
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelme
5. Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir

*IBA: İnflamatuvar bel ağrısı

Spondyloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş, yani erken aksiyal SpA'leri de içerecek bir sınıflama kriter setleri geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri, 20 uzmana “kağıt hastalar” şeklinde sunulmuş ve hastaları “SpA veya değil” şeklinde tanımlamaları istenmiştir (62). Ayrıca bu

hastaların %96'sının radyografik sakroiliiti olmadığı için olası aksiyal SpA olarak lromatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu egzersiz sonucu, öncelikle 33 hastanın SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu egzersiz de sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRI bulguları [27/71 hastada (%38) MRI pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21.1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra kriter geliştirme aşamasında yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRI'nın, aksiyal SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken (OR 45) olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyal SpA sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır (63). Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama semptom süresi 6.1 yıl olduğu gösterilmiştir. Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60.2) aksiyal SpA, 258 hastanın (%39.8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, SpA grubunda %29.7 ve diğer grupta %10.7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRI; 130 tanesi SpA olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 hastada (%76) yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, İBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85.7-89.3 ve özgüllüğü %69.4-76.7 olarak bulunmuş. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97.3) klinik kolun birleştirilmesinin özgünlük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgünlüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRI'nın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85.1, özgüllüğü %65.1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82.9 ve %77.5 olarak bulunmuştur.

Sonuçta; görüntüleme kolunun yanı sıra ön koşul olarak HLA B27'nin pozitifliğine dayalı klinik kol geliştirilerek kriter setine son şekli vermeye çalışılmıştır (şekil 5). Ancak son kriter seçimine ASAS üyelerince yapılan oylamada karar verilmiştir.



Şekil 5. Spondyloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*; ASAS) aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri

Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82.9 ve özgünlüğü %84.4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu 5.3 ve negatif likelihood ratiosu 0.20 olduğu gösterilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60.2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için posttest olasılığı %89'a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23.5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRI'a ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

Son dönemde SpA'li hastalara daha erken tanı koyabilme çabaları sonucu henüz ayrılaşmamış veya henüz radyografik değişiklik geliştirmemiş hastaları da içerecek kriter seti içine MRI'ın dahil edilmesi görüntülemenin bu hastalık grubunda önemine dikkat çekmiştir. Bu amaçla aşağıda SİE görüntüleme yöntemlerinden kısaca bahsedilecektir.

2.1.3.SAKROİLİAK EKLEMLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ

IBA, sakroiliit için yüksek spesifiteli bir gösterge olmadığından, tanı için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. AS tanısı koymada, IBA olan hastalarda tanıyı aydınlatmak, bazen enflamasyon düzeyini belirlemek ve septik artriti gibi tanıları dışlamak için SİE görüntülemesi kullanılır.

Hangi görüntüleme yönteminin seçileceği kararında hastalığı evresi ile bazen hekimin tercihi yanında merkezin kabiliyetleri de etkili olur.

Tablo 4: Sakroiliitte görüntüleme yöntemlerinin tanısal potansiyelleri

	Akut Değişiklikler	Kronik Değişiklikler	İnflamatuvar Değişiklikler	Kemik Değişiklikler
Pelvis Grafisi	-	+	+	+
BT*	-	++	+	++
MRG**	++	+	++	+
MRG- STIR *** ve Kontrast Sintigrafi	+	-	++	-
	+	-	+	-

*BT: Bilgisayar Tomografi

**MRI : Magnetic Resonans Görüntüleme

***STIR: Short tau inversion recovery

2.1.3.a.Direk grafi

Hastalığın erken evrelerinde direk grafinin duyarlılığının düşüklüğü tanıda sorunlara sebep olabilir. Buna rağmen direk grafiler halen tanıda ve ayırıcı tanıda esastır. Direk grafilerde sakroiliak eklem değişiklikleri bazı evrelere ayrılmıştır. Yaş, kullanılan terminolojideki farklılıklar ve evrelemenin yorumunun sübjektif olması evrelemede yaşanan genel sıkıntılardır (64). Genellikle ilerlemiş hastalarda fazla sorun yaşanmazken, net değişikliklerin olmadığı evre 1 ve 2’de tanıda problemler olmaktadır. Bu tür klinik kararlarda daha sensitif veya spesifik yöntemlerin kullanılması yardımcı olabilirler (64, 65).

2.1.3.b.Sintigrafi

Günümüzde neredeyse hiç kullanılmayan SİE görüntüleme yöntemlerinden biridir. Duyarlılığı yüksek olmakla beraber, sakroiliak eklem bölgesinde yüksek kemik turnoverına bağlı olarak sonuçları çoğu kez nonspesifiktir. Kemik döngüsünün ve vasküleritenin arttığı yerlerde teknesyum metildifosfanat tutulumu yüksektir. Kantitatif değerlendirmede güçlükler vardır,

çok fazla nonspesifik faktörlerden etkilenir. Örneğin, inceleme öncesi tek ayak üzerine zıplamak radyonüklid tutulumunu artırmaktadır. Tutulum, ancak unilateral olarak belirgin şekilde artmışsa güvenilir bir bulgu olabilir. Sonuç olarak yalnızca pozitif sintigrafi sonucu ile AS tanısı konulmamalıdır. Yine de sintigrafi vücudun çeşitli kısımlarında kemik enflamasyonunun yaygınlığı tarama ve belirlemede faydalı olabilir (64, 65).

2.1.3.c.Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) SİE’de erken inflamasyonu saptama açısından uygun değildir. Ancak erozyon, skleroz, ve bölgesel ankiloz gibi anatomik detayların görüntülenmesinde direk grafiye oranla oldukça spesifiktir. Radyasyon maruziyetinin göreceli yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (64, 65).

2.1.3.d.Magnetik rezonans Görüntüleme

MRI’ın kıkırdak değişikliklerini değerlendirmede iyi bir yöntem olduğu ve SpA grubu hastalıklarda erken dönemde görülen inflamasyonun yeri ve natürü anlaşıldıktan sonra, 1990’ların ikinci yarısından itibaren SİE’lerin değerlendirilmesinde kullanılan Standard yöntemlerden biri olmuştur. Nitekim çoğu çalışmada kontrast madde kullanılmaksızın elde olunan görüntülerin SİE patolojisini başarılı şekilde gösterebildiği ortaya konulmuş ve tetkikin maliyet ve süresi azaltılmıştır. MRI akut ve kronik sakroiliak değişiklikleri aynı anda gösterebilme yeteneği olan ilk ve tek yöntemdir. Özellikle kemik iliği ve yumuşak dokuda inflamasyonu saptamada elimizdeki en duyarlı yöntemdir (66). Radyasyona maruziyetin olmaması da önemli bir avantajdır.

İkibin dört yılında yapılan bir sistematik derlemede SpA için SİE MRI’nın duyarlılığı ve özgüllüğü %90 ve pozitif likelihood oranı (LR) 9.0 bulunmuştu (67). Daha yakın dönemde ve özellikle SİE MRI için bazı Standard tanımlamaların yapılmasından sonra yapılan yeni bir çalışmada da (66). AS için tetkikin duyarlılığının %90, özgüllüğünün %97 olduğu ve pozitif LR’nun ise 44.6 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada IBA olan hastalarda MRI’nın duyarlılığının %67 olduğu ancak spesifitesinin %88’lere ulaştığı bildirilmiştir.

Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyonun MRI ile gösterilmesinin hastalığın seyri veya prognozu üzerindeki etkisi konusunda elimizdeki veriler henüz tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamızda MRI incelemesi yapılan hastaların zaman içerisindeki akibetlerini ortaya koyarken özellikle MRI’da sakroiliit saptamanın prognostik değerini ortaya koymayı planladık.

3.MATERYAL VE METOD

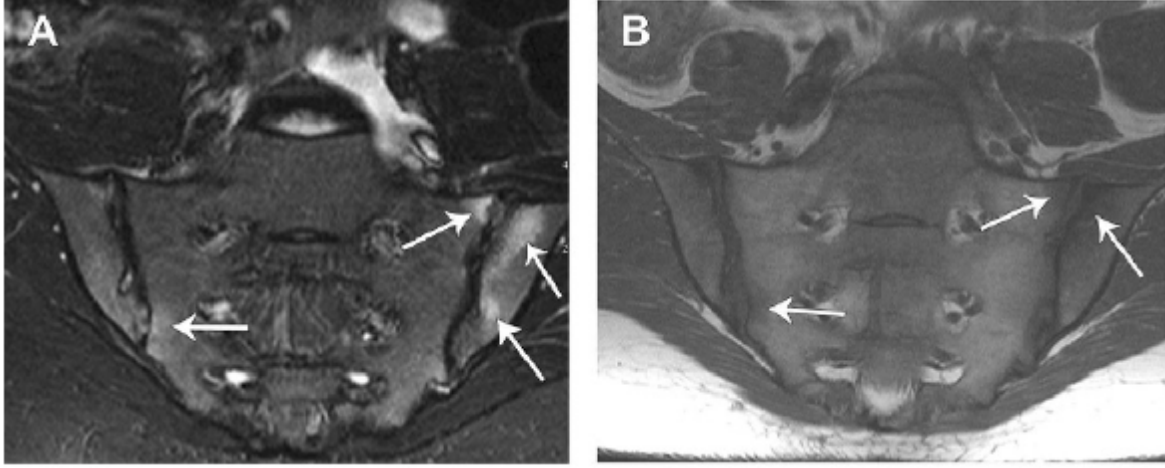
Çalışmamızda başlıca sonlanım noktası; en az bir yıllık takip süresinde radyografik sakroiliit olup olmadığının ortaya konulması ve başlangıçta MRI’da kemik iliği ödemi dahil olmak üzere radyografik sakroiliit gelişimini tahmin etmeye yarayan faktörlerin tespit edilmesi idi. Bu amaca yönelik olarak öncelikle Radyoloji Anabilim Dalı (AD) arşivlerinde Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji bilim dalı (BD) tarafından istenilen SİE MRI incelemeleri tespit edildi. Hastanemizde 26.06.2002 tarihinden itibaren sakroiliak eklem MRI incelemeleri arşivlenmektedir. Bu nedenle çalışmaya bu tarihten itibaren 29.12.2006. tarihine kadar arşivlenmiş MRI görüntüsü olan tüm hastaların alınması planlandı. Başlangıç MRI varlığı yanında ve MRI öncesinde ve en az bir yıllık takipte SİE’lerin değerlendirmesine olanak sağlayan grafileri olan hastaların verileri primer sonlanım analizine dahil edildi. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 29/14/2009 Etik kurulu’ndan 18.06.2009 tarih ve 176/2009 sayı ile onam alındı.

3.1.Magnetik rezonans görüntüleme ve skorelama:

Tüm hastaların sakroiliak eklem MRI incelemeleri, koronal oblik planlarda, T1 ve T2 “spectral presaturation with inversion recovery” (SPIR; bir tür yağ baskılama sekansı) sekansları ile yapılmıştı. MRI incelemelerinde SpA tanı ve sınıflaması ile ilgili olabilecek bulgular aşağıda açıklandığı üzere, ASAS/OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) MRI grubu tanımlamalarına uygun olarak yapıldı (68).

3.1.a.Sakroiliak eklemlerde aktif inflamatuvar lezyonlar: (a) kemik iliği ödemi (KIO)/osteit, (b) sakroiliak eklem sinoviti, (c) entezit ve, (d) kapsülit olarak tanımlanmaktadır. KIO, tipik olarak periartiküler (subkondral) yerleşimli bulunan,T1ağırlıklı kesitlerde hipointens ve yağ baskılamalı imajlarda hiperintens gözlenen lezyonlardır (Şekil 6). Sinovit yalnızca kontrast uygulanan serilerde görüntülenebilirken diğer yağ baskılı tekniklerde fizyolojik eklem sıvısı ile sinovit ayrımı mümkün olmamaktadır. Entezit, yağ baskılı sekanslarda, retroartiküler bölgede tendon ve ligamanların kemiğe yapışma bölgelerinde hiperintens lezyon olarak görülmektedir. Kapsülit yine yağ baskılı sekanslarda anterior veya posterior kapsülde hiperintens lezyon olarak dikkat çekmektedir.

Aktif inflamatuvar lezyonların ayırıcı tanısında septik sakroiliit, osteosarkom ve sakral kemik yetmezlik kırıkları yer almaktadır.



Şekil 6. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemesinde aktif sakroiliit ile uyumlu kemik iliği ödemi. Oklarla işaretli alanlarda T1 ağırlıklı kesitte (A) hipointens, T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansda hiperintens görünüm (68)

3.1.b.Yapısal hasar lezyonları: (a) subkondral skleroz, (b) erozyonlar, (c) yağlı dejenerasyon, (d) kemik köprüleşmesi/ankiloz. Sklerotik alanlar tüm sekanslarda düşük intensitede veya sinyalsiz alanlar olarak görülürler. Spondiloartritler ilişkili sklerotik lezyonlar SİE aralığından en az 5 mm yaygınlıkta olmaktadır. Erozyonlar eklem kenarlarında dikkat çeken kemik defektleri olup T1 ağırlıklı imajlarda düşük intensitede, aktif iseler yağ baskılı sekanslarda yüksek intensitede görülürler. Yağlı dejenerasyon T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek, yağ baskılı sekanslarda düşük intensitede ya da sinyalsiz olarak görülürler ve SpA'ya atfedilebilecek yağlı lezyonlar karakteristik olarak periartiküler yerleşimlidir. Köprüleşme veya ankiloz ise tüm sekanslarda düşük intensitede lezyonlar olarak görülürler.

3.1.2.MRI sakroiliit

ASAS/OMERACT grubu MRI sakroiliitis tanımlaması için aktif inflamatuvar lezyonların var olması gerektiğini önermişlerdir. Ancak sınıflama kriterlerinde “MRI’da sakroiliit” tanımı için KIO veya kontrastlı incelemelerde osteit gerektiğini diğer aktif lezyonların tek başına yeterli olmadıklarını ileri sürmüşlerdir. Ancak KIO, tek lezyon şeklinde ise en az iki ardışık kesitte görülmesi gerektiğini, ancak birden fazla lezyon varlığında ise tek kesitin yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Aynı önerilerde yapısal lezyonların daha önceki inflamasyona işaret ettiği ancak tek başına MRI sakroiliit tanımı için yeterli olmadığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada SpA ile ilişkili olduğu düşünülen aktif inflamatuvar lezyonlardan KIO’nin şiddeti daha önceki çalışmalarda (3, 69) kullanılmış ve OMERACT tarafından alternatif

sistemlerle eşit olduğu bildirilmiş (70) olan Leeds Skorlama Sistemi kullanılarak (71) skorlandı. Bir semikantitatif global skala olan Leeds Skorlama Sistemi'nde her bir sakroiliak eklem; üst iliak, üst sakral, alt iliak ve alt sakral olmak üzere dört kadrana ayrılmaktadır. Her bir kadrana 0-3 arasındaki skalada skorlanmaktadır.

Grade 1= kadranın <%25 etkilenmesi

Grade 2= kadranın %25-75'inin etkilenmesi

Grade 3= kadranın >%75 etkilenmesi.

İki taraflı eklemler gözönüne alındığında her bir hastada sekiz kadrana skorlanmakta ve kemik iliği ödemi açısından alınabilecek en büyük toplam skor 24 olmaktadır.

3.2.Direkt grafilerde sakroiliak eklemlerin skorlanması:

Çalışmaya bazal ve en az 1 yıllık takipte sakroiliak eklemlerin görüntülenmesine olanak sağlayan grafileri (direk pelvis grafisi veya pelvis Ferguson incelemesi) alındı. Grafilerde sakroiliak eklemler aşağıda tanımlanan şekilde modifiye New York kriterlerine uygun olarak skorlandı (1).

Grade 0= Normal

Grade 1= Şüpheli bulgular

Grade 2= Skleroz artışı ve az sayıda erozyon

Grade 3= Şiddetli erozyon varlığı, eklem aralığında genişleme veya bir miktar ankiloz

Grade 4= Tam ankiloz gelişimi.

Modifiye New York kriterlerine göre hastanın ankilozan spondilit olarak sınıflandırılabilmesi için direkt grafilerde sakroiliak eklemlerin bilateral en az grade 2 veya tek taraflı en az grade 3 sakroiliiti olmalıdır.

Hastanemizde SİE MRI incelemeleri deneyimli iki radyolog tarafından rapor edilmektedir. Bu çalışmada tüm MRI incelemeleri ve radyografik görüntüler hastaların klinik bulguları açısından kör bir araştırmacı tarafından skorlandı. Elde edilen sonuçlar hastanın orijinal radyografik tanıları ile karşılaştırıldı. Ayrıca gözlemci içi tutarlılığın (*intraobserver variability*) test edilmesi için 24 hastanın MRI incelemesi ayrı bir oturumda tekrar incelenerek

grade 2 ve üzerinde MRI sakroiliit var olup olmamasına göre (dikotom olarak) yeniden skorlandı. Yine direkt radyografik incelemelerin tutarlılığının gözden geçirilmesi için 21 hastanın direkt grafide sakroiliak eklemleri modifiye New York kriterlerine göre sakroiliit olup olmamasına göre yeniden skorlandı. İlk oturum ve ikinci oturum skorları “kapa istatistiği” kullanılarak karşılaştırıldı.

MRI incelemeleri olduğu gösterilen hastaların dosya incelemeleri ile yaş, cinsiyet, inflamatuvar bel ağrısı veya semptom başlangıç yaşı, bel ağrısı süresi, varsa periferik eklem ve entezal tutulum ile iskelet dışı tutulumla ait özellikler (üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, eritema nodozum vb), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) (72), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeks (BASFI) (73), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (BASMI) (74) gibi klinik özellikleri kaydedilecektir. Hastaların dosyalarından başlangıçta ve takipte ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyleri ve mevcut ise HLA B27 pozitifliği çıkarıldı..

Toplanan veriler ile başlangıçta MRI incelemesinde kemik iliği ödemi takiben ne kadar süre sonra radyolojik sakroiliit geliştiği ile kemik iliği ödemi varlığı ve derecesinin direkt grafilerde sakroiliit ve dolayısıyla AS gelişimini tahmin ettirmede rolüne ait sensitivite, spesifite ve prediktif değerleri saptanmaya çalışıldı.

4.İSTATİSTİKİ ANALİZLER

Şüphesiz sakroiliit ve AS için modifiye New York kriterleri altın standard alınarak çapraz tablolar hazırlandı. MRI’da kemik iliği ödemi varlığı ve değişik derecelerdeki şiddeti için ilişkili faktörler araştırıldı. Tek değişkenli analizler için Spearman korelasyon analizi ve çok değişkenli analizler için Logistik regresyon analizi yapıldı. Gözlemci ve gözlemciler arası tutarlılığın saptanmasında “kapa istatistiği” kullanıldı. Tüm istatistikî analizler SPSS 15.0 Veritabanı kullanılarak gerçekleştirildi.

5.SONUÇLAR

Veritabanı taraması ile 26.06.2002-29.12.2006 tarihleri arasında Romatoloji bilim dalınca 472 hastadan MRI incelemesi olduğu görüldü. Ancak bu hastaların 50'sinin MRI incelemesi SİE'lere yönelik değildi. Geri kalan 422 hastanın (322 kadın [%77], 97 erkek [%23] ve ortalama yaş;) 167'si (%39.6) analize uygundu ancak bir hastanın MRI görüntüleri değerlendirilemedi. Hastaların analiz uygunluğu, başlıca demografik ve klinik verileri tablo 5ve 6'da özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar ile analize giremeyen hastaların MRI incelemesi sırasındaki yaşları dışında demografik özellikleri ve hastalık ilişkili bulguları oldukça benzerdi. Yalnızca çalışma grubunun tetkik sırasındaki ortalama yaşları daha fazla idi (tablo6).

Tablo 5. Sakroiliak magnetik rezonans görüntülemesi bulunan hastaların analize uygunlukları

	N (%)
Analize uygun hastalar	167 (39.6)
Analize uygun olmayan hastalar	255 (60.4)
Bazal direkt grafisi olmayanlar	27 (6.4)
Takipte direkt grafisi olmayanlar	200 (47.4)
Bazal ve takip grafisi olmayanlar	28 (6.6)
Toplam	422

Tablo 6. Analize dahil edilen hastaların başlıca demografik ve klinik karakteristikleri ve analiz edilemeyen hastalar ile karşılaştırılması

	Analiz edilen hastalar	Analize alınmayan hastalar	P
Erkek; n(%)	38 (22.8)	59 (23.4)	0.906
MRI çekildiğinde yaş; ortalama $\pm$ SD	45.2 $\pm$ 12.7	41.8 $\pm$ 13.5	0.010
Bel ağrısı başlangıç yaşı; ortalama $\pm$ SD	36.8 $\pm$ 11.1	34.8 $\pm$ 12.9	0.249
Calin kriterlerine göre IBA varlığı; n(%)	103 (72.5)	111 (69.8)	0.613
Periferik artrit varlığı; n(%)	93 (73.2)	82 (63.6)	0.108
Topuk enteziti varlığı; n(%)	50 (38.5)	41 (32.8)	0.363)
Gluteal ağrı varlığı; n(%)	70 (63.6)	78 (64.5)	>0.05
Üveit varlığı; n(%)	7/127 (5.5)	8/131 (6.1)	>0.05
Psoriasis varlığı; n(%)	11/126 (8.7)	6/130 (4.6)	0.216
İnflamatuvar barsak hastalığı varlığı; n (%)	2/125 (1.6)	3/131 (2.3)	>0.05
ESSG'ye göre SpA varlığı varlığı; n(%)	83 (64.8)	87 (64.0)	0.898
Ailede SpA öyküsü varlığı; n(%)	12/40 (30)	9/43 (20.9)	0.450
HLA-B27 pozitifliği; n(%)	14/64 (21.9)	13/55 (23.6)	0.830

*IBA: İnflamatuvar bel ağrısı *MRI : Magnetic Resonans Görüntüleme

*SPA: Spondiloartropati *ESSG :Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu

Çalışma grubundaki hastaların kayıtlardan elde olunan ilk ve en yüksek hastalık aktivite (BASDAI) ve fonksiyon (BASFI) skorları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunun hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumları

İlk BASDAI skoru; ortalama $\pm$ SD (n=54)	5.1 $\pm$ 7.8
En yüksek BASDAI skoru; ortalama $\pm$ SD (n=41)	6.4 $\pm$ 8.7
İlk BASFI skoru; ortalama $\pm$ SD (n=54)	3.9 $\pm$ 6.3
En yüksek BASFI skoru; ortalama $\pm$ SD (n=41)	5.5 $\pm$ 6.9

**BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Aktivite İndeksi*

**BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Fonksiyonel İndeks*

Arşiv kaydı bulunan 422 hastanın SİE MRI tetkiki, direk grafisi olup olmamasına bakılmaksızın, bir araştırmacı tarafından yeniden değerlendirildi. 346 hastanın tetkikinin radyolojik raporuna ulaşıldı ve KIO varlığı açısından gözlemciler arası uyum değerlendirildiğinde $\kappa=0.550$ olarak ve bu uyum istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.001$)

(Tablo 8).

Tablo 8. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemeye kemik iliği ödemi varlığı için gözlemciler arası uyum

		Radyoloji raporunda kemik iliği ödemi		Toplam
		Yok	Var	
Çalışma oturumunda kemik iliği ödemi	Yok	237	4	241
	Var	53	52	105
Toplam		290	56	346

Gözlemci içi uyumun değerlendirilmesi amacı ile KIO varlığı açısından 24 tetkik yeni bir oturumda tekrar değerlendirildiğinde $\kappa=0.750$ olarak bulundu ve bu uyum istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Sakroiliak eklem magnetik rezonans görüntülemeye kemik iliği ödemi varlığı için gözlemci içi uyum

		2. çalışma oturumunda kemik iliği ödemi		Toplam
		Yok	Var	241
1. çalışma oturumunda kemik iliği ödemi	Yok	10	1	11
	Var	2	11	13
Toplam		12	12	24

Direk grafilerin değerlendirilmesinde gözlemci içi uyumu değerlendirmek için 21 hastanın grafileri modifiye New York kriterlerine göre grade ≥ 2 sakroiliit olup olmamasına göre yeniden değerlendirildi ve mükemmel uyum ($\kappa=1.000$) tespit edildi.

Analize uygun 166 hastanın bazal direkt grafilerinin yeniden değerlendirilmesinde 3 hastanın modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılabilirdiği görüldüğünden bu üç hasta sonraki analizlere dahil edilmedi. Bazal MRI incelemede 53/166 hastada (%32) inflamatuvar değişikliklerle uygun olarak KIO saptandı ve bu hastaların 24'ünde en az bir kadranda Leeds skorlama sistemine göre grade 2 ve üzerinde KIO tespit edildi.

Ortalama 4,3 yıllık takipte (1-9 yıl) 10 hastanın modifiye New York kriterlerine göre AS geliştirdikleri saptandı. Bu hastaların özellikleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Takip Sırasında AS gelişen hastaların demografik, klinik ve radyografik özellikleri

Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Semptom Başlangıç Yaşı	Calin İBA	HLA-B27	Üveit	Psöriazis	İBH	MRI kronik lezyon	MRI akut lezyon	AS gelişme süresi (yıl)
1. hasta	51	Kadın	38	+	+	yok	yok	yok	var	var	3
2. hasta	56	Erkek	40	+	NA	yok	yok	yok	var	var	2
3. hasta	46	Kadın	27	+	+	yok	yok	yok	yok	var	3
4. hasta	47	Erkek	38	+	NA	yok	NA	NA	yok	var	5
5. hasta	40	Erkek	32	+	+	var	yok	yok	var	var	7
6. hasta	51	Erkek	34	+	NA	yok	yok	yok	yok	var	5
7. hasta	32	Erkek	21	+	+	yok	yok	yok	var	var	4
8. hasta	38	Kadın	33	+	+	var	yok	Yok	var	var	2
9. hasta	57	Kadın	50	+	-	yok	var	Yok	var	var	2
10. hasta	51	Erkek	NA	+	-	yok	yok	yok	var	yok	2

Radyografik sakroiliit gelişimi gerek MRI’da KIO varlığı, gerekse yüksek grade KIO varlığı yanında MRI’da yapısal değişikliklerin varlığı, erkek cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği ve üveit varlığı ile pozitif ilişkili bulundu. Ancak logistik regresyon analizinde olay sayısının yetersizliği nedeniyle tüm korele olan faktörler modele alınamadı ve cinsiyet ile yüksek grade KIO varlığı sakroiliit gelişimi için öngördürtücü olarak bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili faktörler; korelasyon ve regresyon analizi sonuçları

	Korelasyon analizi		Regresyon analizi	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>B</i>	<i>P</i>
MRI’da KIO varlığı	0.355	<0.001	ND	ND
MRI’da orta ve yüksek grade KIO*	0.410	0.004	15.372	0.04
MRI***’da yapısal değişiklik varlığı	0.191	0.015	1.738	0.601
Cinsiyet	0.239	0.002	27.975	0.008
Üveit varlığı	0.226	0.012	ND	ND
HLA-B27 varlığı	0.346	0.007	ND	ND

*KIO : Kemik İliği Ödemi

**MRI : Magnetic Resonans Görüntüleme

6.TARTIŞMA

Bu çalışmada günlük pratiğe uygun şekilde olası aksiyal SpA hastalarının bazal MRI incelemeleri sistematik olarak değerlendirildi ve başlangıçta MRI anormalliklerinin prognostik (AS gelişimi açısından) önemi test edildi.

Daha önce MRI bulgularının prognostik önemi az sayıda çalışmada irdelenmiştir. İlk olarak Almanya'dan Blum ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada (5) inflamatuvar bel ağrısı (direk grafileri normal; 17 hasta) veya SpA (18 AS, 7 psöriatik artrit ve 2 reaktif artrit) tanısı olan 44 hasta ve 20 kontrol alınmış ve bu hastalar bazalde ve bir bölümüne takipte SİE'lere yönelik kontrast uygulaması eşliğinde dinamik MRI incelemesi yapılmış. Yalnızca IBA olan 17 hastanın 16'sının başlangıçta KIO ile uyumlu bulguları varmış ve takip MRI incelemesini kabul eden 12 hastanın dokuzunda bu bulgunun sebat ettiği gösterilmiş. Ancak ilginç olan bu çalışmada 1.5-2.5 yıl gibi göreceleri kısa dönemde tekrar edilen direk grafilerde 10 hastada modifiye New York kriterlerine göre AS gelişmiş olmasıdır (5 reaktif artrit ve 2 enteropatik artrit olarak sınıflanıyor). Bu amaca yönelik olarak istatistiki analiz yapılmasa da hastaların hemen tamamında başlangıçta aktif sakroiliit varlığı sonraki radyografik sakroiliit gelişimi açısından düşündürücü olabilir. Bizim çalışmamızda ise en belirgin özelliği IBA olan hasta grubunun ancak yaklaşık %20'sinde radyografik sakroiliit gelişmiştir.

Hollanda'dan Oostveen ve arkadaşlarının bildirdikleri bir diğer çalışmaya (6) başlangıçta yalnızca IBA olan ve direk garfileri modifiye New York kriterlerine göre tek taraflı grade ≤ 2 olan 25 hasta alınmış ve başlangıçta direk grafiler ve MRI ve 3. yıllık takipte direk grafileri elde olunmuştur. Bu çalışmanın dikkat çekici özelliklerinden biri yalnızca HLA-B27 pozitif hastalar dahil edilmişler. Bu araştırmacılar SİE MRI incelemelerinde kontrast uygulamamışlar ve yağ baskılama tekniği olarak merkezimizde uygulandığı gibi SPIR sekanslarını kullanmışlardır. Ancak bu çalışmada SİE MRI görüntüleri KIO yanında Modifiye New York kriterlerine benzer şekilde grade 0-4 olarak skorlanmıştır. Söz konusu çalışmada sakroiliak eklemlerin yeniden değerlendirilmesinde 2 hasta tek taraflı grade 3 sakroiliit saptanması nedeniyle dışlanmış ve diğer bir hasta takipten düşmüş. Bu hastaların dışında üçüncü yıl sonunda 10/22 hastada daha modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı konulmuş. Bu çalışmada ESR, CRP, sakroiliak duyarlılık gibi inflamasyon göstergeleri MRI'da KIO veya yapısal skor ile ilişkili bulunmamış. Bu çalışmada MRI incelemelerinde inflamasyon bulgusu varlığı 3. yıl takipte radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmamış (OR 2.7; %95 CI 0.72-10.05) ancak MRI skorunun ≥ 2 olması ile anlamlı ilişkili saptanmış (OR 6; %95 CI 1.17-

30.72). Ayrıca başlangıçta grade ≥ 2 MRI skoru 3. Yıl takipte New York radyografik sakroiliit için anlamlı bulunmuş (OR 5.5; %95 CI 1.26-23.94). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada da göreceli yüksek oranda AS gelişimi hasta seçiminden kaynaklanıyor (tüm hastalar HLA-B27 pozitif) ve dolayısı ile çalışma sonuçları günlük pratikten bu yönüyle ayrılıyor olabilir.

Danimarka'dan Puhakka ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada (7) inflamatuvar bel ağrısı ve direk grafide 0-3 sakroiliiti olan 34 hastada direk grafi, MRI ve bilgisayarlı tomografi karşılaştırılmış, ayrıca 1 yıl gibi kısa bir süre takip edilmişler. Hastaların %71 HLA-B27 pozitif imiş ve 8 hastanın bazal grafilerinde grade 3 sakroiliiti mevcut imiş. Bu araştırmada SİE'lerin değerlendirilmesinde STIR şeklinde yağ baskılı sekansların yanında kontrast da kullanılmış. Başlangıçta 32 hastada SİE MRI anormalliği saptanmış (30 hastada inflamasyon ile uyumlu KIO varmış) ve takipte ortalama MRI skoru (global olarak gerek yapısal değişiklikler gerek inflamatuvar aktiviteyi gösteren MRI değişiklikleri skorlanmış) artmış ve artan skor; bilgisayarlı tomografide artan destrüksiyon skoru ve azalan BASDAI skoru ile ilgili bulunmuş. MRI aktivite skorunda azalma; bilgisayarlı tomografi skorunda artışla ilişkili ancak MRI skoru ile ilişkili değilmiş. Ayrıca MRI değişiklikleri diğer klinik parametreler ve direk grafi ile korele değilmiş. Bu durum olasılıkla kısa takip süresinden kaynaklanıyor olsa gerek dahası başlangıçta anlamlı oranda hastanın AS olması da bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Sakroiliak eklemlerde MRI ile gösterilen inflamatuvar değişikliklerin SpA'li hastaların prognozu ile ilişkisine dair en kapsamlı çalışmalardan birisi Bennett ve arkadaşlarının Leeds'den bildirdikleri çalışmadır (3). İki yıldan kısa süreli IBA olan tüm hastaların alınmasının planlandığı bu çalışmaya 50 hasta alınmış ve başlangıçta direk grafi yanında SİE'lere yönelik MRI incelemesi yapılmış ve yağ baskılama tekniği olarak SPIR kullanılmıştır. Ayrıca MRI değişikliklerinin skorlanması kendilerinin gösterdiği Leeds skora sistemi çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Ancak bu çalışmada başlangıçta 6 hastanın grade 3 ve üzerinde ve 2 hastanın da bilateral grade 2 sakroiliiti olduğu bulunmuş. Yine bazal MRI incelemesinde 42 hastanın (%84) sakroiliit tespit edilmiş ve yine ilk grafisinde grade 3 ve üzerinde sakroiliit olan 5/6 hastanın MRI orta ve şiddetli sakroiliiti gösterilmiş. Sekiz yıllık takibe gelen 40 hastadan biri direk grafi çekirtmeyi kabul etmemiş. Bu nedenle son analizler 39 hasta üzerinden gerçekleştirilmiş. Bu hastalardan 13 tanesinin modifiye New York kriterlerine göre AS geliştirdikleri belirtilmiş ancak bunların içerisinde başlangıçta belirtilen 8

hastanın olup olmadığı bildirilmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda bizim çalışmamıza benzer şekilde başlangıçta şiddetli sakroiliit (grade 3) ve HLA-B27 pozitifliğinin takipte AS geliştirme için %92 spesifisiteye (sensitivite %62) sahip olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta orta ve şiddetli MRI sakroiliit ile HLA-B27 pozitifliğinin sensitivitesi %77 ve spesifisitesi %77 imiş. Bu çalışmada kısa süreli IBA olan hastalar arasında anlamlı oranda başlangıçta AS gelişmiş olması ve bu kadar sık MRI sakroiliit varlığı dikkat çekicidir. Oysa bu hastaların yalnızca %60'ı HLA-B27 pozitif imiş.

Son olarak Danimarka'dan aynı grubun çalışmasında (75) 94 hastanın verileri bildirilmiştir. Ancak bu defa izlem süresi ortalama 51 ay (ortanca 48 ay ve range; 25-95 ay) imiş. Takipte 58 hastanın AS geliştirdiği bildirilmiştir. Nitekim bu hastaların 55'i başlangıçta MRI'da inflamatuvar değişikliklere, 57'si kronik-yapısal değişikliklere sahip imiş. Bu çalışmada başlangıçta şiddetli (eklem alanının >%50; grade 3 ve üzerinde) inflamatuvar değişikliklerin varlığının, AS gelişimi açısından sensitivitesi %83, spesifisitesi %75 ve uygunluğu %80 bulunmuş. Şiddetli kronik değişikliklerin aynı konuda sensitivitesi %86, spesifisitesi %75 ve uygunluğu %82 imiş. Yine bu çalışmada bu kadar yüksek oranda AS gelişimi dikkat çekici ancak bu durum başlangıçta hastaların semptom süresinin ortalama 4 yıl (0-25 yıl) oluşu ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız; bir romatoloji kliniği günlük pratik uygulamasında istenilen SİE MRI incelemelerinde aktivite ile uyumlu değişiklikler saptanmasının, özellikle orta ve şiddetli değişiklikler varlığında, hastanın ileride AS geliştirmesi açısından uyarıcı olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde AS hastalarında yeni kemik oluşumunun engelleyebilecek bir ajan bulunmadığı bilinmekle birlikte özellikle MRI aktivitesi olan hastaların böylesi ajanların birincil hedef kitlesi olabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları:

- a) 2007-2010 yıllarında birimimizden istenmiş olan SİE MRI incelemelerinin değerlendirilmesi henüz tamamlanmamıştır. Bu dönemdeki verilerin tamamlanması sonuçlarımızın doğrulanması ve çalışmanın gücünün artırılmasına yardımcı olacaktır.
- b) Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle hastaların klinik özellikleri ve diğer ilişkili faktörler konusunda veriler tam olamamıştır. Ayrıca yakın dönemde elektronik kayıt sistemlerinin devrede olması nedeniyle klinik verilerin daha yakın olması beklenmektedir.

- c) Hastaların MRI incelemeleri deneyimli iki radyolog tarafından raporlanmış olmasına rağmen direk grafler çok farklı hekimler tarafından okunmaktadır. Bu durum radyolojik raporların tutarlılığına etki etmektedir. Dahası radyolojik okumaların bu nedenle uyumu test edilememektedir.
- d) Radyolojik incelemeler eş zamanlı olarak yalnızca bir araştırmacı tarafından okunmuştur. Gözlemci-içi uyum iyi bulunmuş olmasına rağmen gerek SİE MRI gerekse direk graflerin tecrübeli bir diğer araştırmacı tarafından ikinci oturumda değerlendirilmesi planlanmaktadır.
- e) Bu çalışmada SpA dışında tanılarla istenilen MRI incelemeleri de yer almıştır. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların dışlanarak analizin tekrarı belki özgünlüğünü artırabilir.

7.KAYNAKLAR

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
2. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.
3. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.
4. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000-8.
5. Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol.* 1996;23(12):2107-15.
6. 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.
7. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. MRI abnormalities of sacroiliac joints in early spondylarthropathy: a 1-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(5):332-8.
8. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):311-7.
9. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):343-64.
10. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.
11. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990;63(5):1099-112.
12. Curtis W. *Diagnosis and managing sacroiliac pain. The Journal of Musculoskeletal Medicine* 2001; 18: 325-332; 2001.
13. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritides: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1374-84.
14. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):162-80.
15. Khan MA. *HLA and spondyloarthropathies. In The HLA Complex in Biology and Medicine;* 2010.
16. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(4):675-90.
17. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2478-81.
18. Fiorillo MT, Cauli A, Carcassi C, Bitti PP, Vacca A, Passiu G, et al. Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 alleles negatively or positively associated with

- ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1385-9.
19. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Donadi EA, Bonfiglioli R, Costallat LT, Samara AM, et al. Frequency of HLA-B27 and its alleles in patients with Reiter syndrome: comparison with the frequency in other spondyloarthropathies and a healthy control population. *Rheumatol Int.* 2008;28(5):483-6.
20. Olivieri I, D'Angelo S, Scarano E, Santospirito V, Padula A. The HLA-B*2709 subtype in a woman with early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2805-7.
21. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet.* 1993;342(8872):646-50.
22. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 2003;170(2):1099-105.
23. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1977-84.
24. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol.* 2004;173(3):1699-710.
25. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol.* 2005;175(4):2438-48.
26. Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN-beta induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol.* 2008;38(5):1194-203.
27. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2633-43.
28. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):399-405.
29. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007;39(11):1329-37.
30. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(2):123-7.
31. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T, et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1305-9.
32. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1243-6.
33. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. Elucidating the chromosome 9 association with AS; CARD9 is a candidate gene. *Genes Immun.* 2010;11(6):490-6.

34. Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, Letourneur F, Izac B, Said-Nahal R, et al. Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000528.
35. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med.* 2008;205(2):331-7.
36. Csango PA, Upsahl MT, Romberg O, Kornstad L, Sarov I. Chlamydia trachomatis serology in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1987;6(3):384-90.
37. Kihlstrom E, Gronberg A, Bengtsson A. Immunoblot analysis of antibody response to Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1989;18(6):377-83.
38. Silveira LH, Gutierrez F, Scopelitis E, Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Chlamydia-induced reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19(2):351-62.
39. Savolainen E, Kettunen A, Narvanen A, Kautiainen H, Karkkainen U, Luosujarvi R, et al. Prevalence of antibodies against Chlamydia trachomatis and incidence of C. trachomatis-induced reactive arthritis in an early arthritis series in Finland in 2000. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(5):353-6.
40. Francois RJ, Gardner DL, Degraive EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011-24.
41. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2694-9.
42. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):649-56.
43. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R104.
44. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):17-22.
45. Battistone M MB, Reda DJ. Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies: Analysis of data from a large multicenter cohort [abstract] *Arthritis Rheum* 40(suppl):65, 1997 1997.
46. Arnett FC, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997; 1197-1208; 1997.
47. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
48. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962;13:291-2.
49. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis.* 1966;25(6):525-7.
50. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases.* Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968:456-7.

51. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57(2):85-9.
52. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.
53. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol.* 1988;15(7):1109-14.
54. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1356-65.
55. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):401-17.
56. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
57. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):765-7.
58. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-36.
59. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665-70.
60. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA.* 1977;237(24):2613-4.
61. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
62. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
63. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
64. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19(1):51-7.
65. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(4):573-604.
66. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-58.

67. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
68. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520-7.
69. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1568-75.
70. van der Heijde DM, Landewe RB, Hermann KG, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol.* 2005;32(10):2042-7.
71. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1721-7.
72. 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.
73. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
74. 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.
75. Madsen KB, Schiottz-Christensen B, Jurik AG. Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a followup study. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1718-27.

Bu tezin yazımında başlıca faydalanılan kaynaklar aşağıda ayrıca belirtilmiştir:

A. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-37.

B..Colbert ,R.A.Early axial spondyloarthritis .*Curr Opin Rheumatol.*2010;603-607

C. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis:

recent clinicaland therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):311-7.

D. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.

E. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. Thediagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-58.

F. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*.

G. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1374-84.