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

NON-RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Dr. TUĞBA ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

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

NON-RADYOGRAFİK AKSİYEL SPONDİLOARTROPATİLİ HASTALARDA ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Dr. TUĞBA ÖZSOY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İLKER YAĞCI

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Öncelikle tezin tüm aşamalarında her daim yanımda olan, hem bilimsel hem de sosyal anlamda tüm sorularımı çekinmeden sorabildiğim, üzerimdeki emekleri sayılamaz tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlker Yağcı'ya,

Asistanlığım boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, tüm sorunlarıma çözüm bulmaya çalışan, çalışkanlığı ve duruşu ile her daim örnek olan Ana Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hakan Gündüz'e,

Gerek hekimlik, gerekse hekimlik dışı her alanda bilgi ve görgüsü ile bakış açımızı genişleten, sohbetinden inanılmaz keyif aldığım sayın hocam Prof. Dr. Önder Kayhan'a

Öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, güçlü ve yılmayan yapısı ile kendime örnek aldığım, her zaman desteğini arkamda hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Gülseren Akyüz'e,

Özellikle romatoloji alanında ve hasta-hekim ilişkileri konusunda öğrendiğim bilgiler için minnettar olduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz'e,

Akademik hayata ilk adımlarımı attıran, sevgisi ve desteğini her zaman hissettiren, hem hoca hem abla olarak her zaman her konuda danışabildiğim sayın hocam Prof. Dr. Evrim Karadağ Saygı'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm algoloji ve romatoloji yan dal asistanlarına,

Dört yıl boyunca hep desteklerini hissettiğim, beraber çalışmaktan hep keyif aldığım sevgili kıdemdaşlarım Yeliz Bahar Özdemir, Zeynep Kardelen Gençer Atalay, Fırat Ulutatar'a,

Her birini tanımış olmaktan ötürü son derece mutlu olduğum, birbirinden değerli tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlara,

Türlü fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan, emekleri ve sevgileri kelimelere anlatılamaz canım annem, babam ve kardeşlerime,

Tüm bu süreç boyunca hep yanımda olan, beni destekleyen ve her türlü nazıma katlanan müstakbel eşim Erhan Ünübol'a

Sonsuz teşekkürler…

ÖZET

Amaç: Non-radyografik aksiyel spondiloartropatilerde entezit varlığını ultrasonografi ile değerlendirmek ve ultrasonografik skorlama sistemlerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASAS 2009 kriterlerine göre nonradyografik aksiyel spondiloartropati (nr-axSpA) tanısı almış hastalar ile mekanik bel ağrılı bireyler alındı. Tüm katılımcıların klinik değerlendirmeleri birinci klinisyen tarafından yapıldı. Klinik bulgulardan habersiz ikinci bir klinisyen tarafından ise ultrasonografi ile entezis değerlendirmesi yapıldı. B modu ve power Doppler kullanılarak yapılan incelemede sağ ve sol taraf için 9'ar olmak üzere toplam 18 bölge değerlendirildi. Bu bölgeler; triseps, ortak fleksör ve ortak ekstansör tendonlar, kuadriseps tendonu, patellar tendon proksimal ve distal yapışma bölgeleri, tibialis anterior tendonu, aşil ve plantar fasyayı içermekte idi. Değerlendirmeler sonrasında Glasgow Ultrasonografik Entezit Skorlama Sistemi (GUESS), Madrid Sonografik Entezit İndeksi (MASEI) ile skorlama, D'Agostino sistemi ile evreleme yapıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenirlik hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 30 nr-axSpA tanılı, 30 mekanik bel ağrısı tanılı hasta alındı. Nr-axSpA'lı hastaların %96,7'sinde en az bir entezit bulgusu vardı. En çok saptanan bulgular; erozyon, hipoekojenisite ve kalınlık artışı idi. En sık etkilenen bölgeler ise; patellar tendon proksimal ve distali, aşil ve plantar faysa idi. Nr-axSpA grubunda GUESS skoru toplam ortalaması 4,5 iken mekanik bel ağrılı kontrol grubunda 0,9 olarak hesaplandı. MASEI toplam skorları ortalamaları ise sırası ile 10,5 ve 2,3 olarak bulundu. GUESS toplam skoru için kestirim değeri 1,5 MASEI toplam skoru için kestirim değeri 3,5 olarak belirlendiğinde; sensitiviteleri sırası ile %96,7 ve % 93,3 iken spesifisiteleri her iki yöntemde de %80 olarak saptandı. Gözlemci içi güvenirlik katsayısı GUESS toplam skoru için 0,981, MASEI toplam skoru için 0,975 olarak hesaplandı. Gözlemciler arası güvenirlik katsayıları ise GUESS ve MASEI toplam skorları için sırası ile 0,964 ve 0,962 olarak bulundu.

Sonuç: Ultrasonografi ile entezit değerlendirilmesi spondiloartropatiler için tanıya yardımcı güvenilir bir araçtır. Daha fazla bölge incelemesi, power Doppler kullanması ve nicel bir skor vermesi nedeni ile MASEI kullanımı önerilir.

Anahtar Sözcükler: Entezit, GUESS, MASEI, non-radyografik aksiyel spondiloartropati, ultrasonografi.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective: To evaluate the enthesitis in non-radiographic axial spondyloarthtiris patients with ultrasonography and compare the ultrasonographic scoring systems.

Material and Methods: Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) patients who were diagnosed with ASAS 2009 criteria and patients with mechanical back pain were enrolled to the study. For all subjects, demographic data were collected and physical examinaton were done. Enthesis is assessed with ultrasound by another clinican. For ultrasonographic assesments; B mode and power Doppler used. Total 18 enthesis region (9 enthesis region per each side) were evaluated. The regions are: triceps, common extensor, common flexor, quadriceps, patellar tendon proximal and distal insertions, tibialis anterior, achilles and plantar fascia. After the assesments with Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) and Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI) total scores were calculated and with D'Agostino system grading was done. Intra-rater and inter-rater reliability analysis were evalutaed.

Results: Thirty patients with nr-axSpA and 30 patients with mechanical back pain were enrolled to the study. There were at least one enthesitis in 96,7% patients with nr-axSpA. The most common findings were erosion, hypoechogenicity and presence of increasing thickness. The most common affected regions were patellar tendon proximal and distal insertions, achilles and plantar fascia. Mean GUESS total score of mechanical back pain patients was 0.9 while it was 4.5 for the nr-axSpA patients. Mean MASEI total scores were 2.3 and 10.5 respectively. If the cut-off point was selected as 1.5 for GUESS and 3.5 for MASEI; the detected sensitivities were 96.7% and 93.3% while the detected specifities were 80% for both methods. Intra-rater reliability coefficient was calculated as 0.981 for GUESS and 0.975 for MASEI, while inter-rater reliability coefficients were 0.964 and 0.962, respectively.

Conclusion: Evaluation of enthesitis is a reliable, helpful diagnostic tool for spondyloarthropathies. Because MASEI assesses more regions, uses power Doppler and gives a quantitive score, its usage is recommended.

Keywords: Enthesitis, GUESS, MASEI, non-radiographic axial spondyloarthritis, ultrasonography.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i

ÖZET ii

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) iv

İÇİNDEKİLER vi

KISALTMALAR viii

TABLO DİZİNİ x

ŞEKİL DİZİNİ xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1 Tanım 3

2.2 Epidemiyoloji 3

2.3 Etiyoloji 4

2.4 Patogenez 5

2.5 Klinik Özellikler 7

2.5.1 Kas iskelet sistemi belirti ve bulguları 7

2.5.2 Kas iskelet sistemi dışı tutulum belirti ve bulguları 11

2.6 Fizik Muayene Bulguları 13

2.7 Laboratuvar Bulguları 15

2.8 Görüntüleme 15

2.8.1 Konvansiyonel direk grafi 16

2.8.2 Manyetik rezonans görüntüleme 18

2.8.3 Ultrasonografi 20

2.9 Tanı 25

2.10 Klinik Değerlendirme 28

2.11 Tedavi 28

2.11.1 Farmakolojik olmayan tedavi 29

2.11.2 Farmakolojik tedavi 30

2.11.3 Cerrahi tedaviler 32
2.12 Prognoz 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1 Çalışma Planı 34
3.1.1 Araştırmaya dahil edilme kriterleri 35
3.1.2 Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri 35
3.2 Klinik ve Demografik Değerlendirme 35
3.3 Hastalık Aktivitesi Değerlendirme 36
3.4 Fonksiyonel Durum Değerlendirme 36
3.5 Radyolojik Değerlendirme 36
3.6 Ultrasonografik Değerlendirme 37
3.7 İstatistiksel Analiz 39
4. BULGULAR 40
4.1 Demografik Özellikler 40
4.2 Klinik Özellikler 41
4.3 Ultrasonografik Özellikler 43
4.3.1 Ultrasonografik özelliklerin değerlendirilmesi 43
4.3.2 Ultrasonografik skor değerlendirmeleri 45
4.3.3 Ultrasonografik skorlama sistemlerinin sensitivite ve spesifiteleri 48
4.3.4 Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenirlik 51
4.4 Ultrasonografik Bulgular ile Klinik Bulguların Korelasyonu 52
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR 61
7. KAYNAKLAR 62
8. EKLER 67

KISALTMALAR

AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Spondiloartropati Uluslarasası Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of SpondyloArthritis International Society)
ASDAS	Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
ASQoL	Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Skalası (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
BASDAI	Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BASMI	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
BASRI	Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)
BMP	Kemik Morfojenik Protein (Bone morphogenic protein)
CRP	C Reaktif Protein
DMARD	Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (European League Against Rheumatism)
GUESS	Glasgow Ultrasonografik Entezit Skorlama Sistemi (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System)
HAQ-S	Spondiloartropatiler için sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies)
HLA-B27	İnsan Lökosit Antijeni-B27 (Human Leukocyte Antigen-B27)
MASEI	Madrid Sonografik Enteziti İndeksi (Madrid Sonographic Enthesitis Index)
NHANES	Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Grubu (National Health and Nutrition Examination Survey)
Nr-axSpA	Non-radyografik aksiyel spondiloartropati

NSAİİ	Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar
OMERACT	Romatolojide son durum ölçütleri grubu (Outcome Measures in Rheumatology)
SASSS	Stoke Ankilozan Spondilit Spine Skor
SEI	İspanyol Entezit İndeksi (Spanish Enthesitis Index)
SpA	Spondiloartropatiler
SPARCC	Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu Entezit İndeksi (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index)
TRASD	Türkiye Romatizma Araştırma Savaş Derneği

TABLO DİZİNİ

Tablo 1- İnflamatuar bel ağrısı kriterleri
Tablo 2- Sakroiliak eklem ve kalça eklemi radyografik evreleme
Tablo 3- MRG'de kullanılan sekanslar ve sinyal özellikleri
Tablo 4– D'Agostino entezis ultrasonografi skorlama sistemi
Tablo 5- Amor kriterleri
Tablo 6- ESSG kriterleri
Tablo 7- Modifiye New York kriterleri
Tablo 8- Sosyodemografik özellikler
Tablo 9- Klinik özellikler
Tablo 10- Non-radyografik aksiyel SpA hastalarında laboratuvar bulguları
Tablo 11- Hastalık aktivite ve fonksiyonellik indeksleri
Tablo 12- Ultrasonografik değerlendirme ile tespit edilen bulgular
Tablo 13- En az bir entezit saptanma oranları ve saptanan entezit sayıları
Tablo 14- Değerlendirilen bölgelerde entezit sıklığının karşılaştırılması
Tablo 15- GUESS skorlarının karşılaştırılması
Tablo 16- MASEI skorlarının karşılaştırılması
Tablo 17- D'Agostino skorlarının karşılaştırılması
Tablo 18- GUESS toplam skoru için kestirim değerlerine göre sensitivite ve spesifite değerleri
Tablo 19- MASEI toplam skoru için kestirim değerlerine göre sensitivite ve spesifite değerleri
Tablo 20- Kestirim değerlerine göre tanı alma oranları
Tablo 21- Gözlemci içi güvenirlik analizi sonuçları
Tablo 22- Gözlemciler arası güvenirlik analizi sonuçları
Tablo 23- GUESS total ve MASEI total ile klinik veriler arası korelasyon analizi sonuçları

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1- ASAS kriterlerine göre SpA alt grupları
Şekil 2- Normal entezis bölgesi
Şekil 3- Fizyopatolojik süreç, entezit ve ultrasonografi bulguları arası ilişki
Şekil 4- mSASSS skoru şematizasyonu
Şekil 5- Entezit değerlendirilmesinde kullanılan ultrasonografik skorlama sistemleri
Şekil 6- ASAS aksiyel SpA kriterleri
Şekil 7- ASAS/EULAR tedavi önerileri
Şekil 8- Çalışma akış şeması
Şekil 9- Çalışmanın konsort diagramı
Şekil 10- GUESS ve MASEI toplam skorları için ROC eğrisi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Non-radyografik aksiyel spondiloartropati (nr-axSpA), ankilozan spondilit (AS) benzeri klinik özellikler ve hastalık aktivitesine sahip olan, ancak direk grafide sakroiliak eklem tutulum bulgusu olmayan, aksiyel tutulumu baskın bir spondiloartropati (SpA) alt türüdür (1). 2009 yılında Spondiloartropati Uluslararası Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of SpondyloArthritis International Society-ASAS) tarafından aksiyel spondiloartropati kriterleri yayınlanmış ve ankilozan spondilit ile non-radyografik aksiyel spondiloartropati bu grupta yer almıştır. Aksiyel spondiloartrtopatideki sık görülen özellikler; inflamatuar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, Chron-ülseratif kolit tanısı, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt, ailede SpA öyküsü, insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) pozitifliği ve artmış C-reaktif protein düzeyidir (2).

Temel başvuru şikayeti bel ağrısı olan bu hastalar yanlışlıkla mekanik bel ağrısı tanısı almakta ve tanısal gecikme yaşanmaktadır. Türkiye Romatizma Araştırma Savaş Derneği (TRASD) İzlem Programı (IP) çalışması verilerine göre; semptom başlangıcından tanı süresine kadar geçen süre ortalama 5 yıldır (3). Japon popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada ise tanısal gecikme ortalama 6,7 yıl olarak saptanmıştır (4). Son yılarda tanısal gecikmeyi önlemek üzere kullanılabilecek yöntemler üzerine çalışılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de kas-iskelet sistemi ultrasonografisidir. Klinik ve ultrasonografik olarak entezis bölgelerinin değerlendirilmesi tanıyı doğrulamak için kullanılabilecek bir yöntem olabilir.

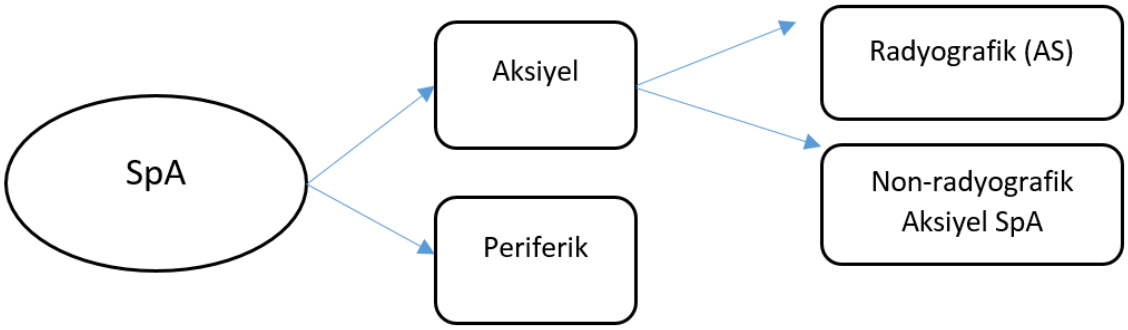
Entezis tendon, ligaman gibi yapıların kemiğe yapışma bölgesidir. Entezit ise bu bölgenin inflamasyonuna verilen isimdir. Spondiloartropatilerde sıklıkla alt ekstremitedeki entezis bölgeleri, özellikle aşil ve plantar fasya etkilenmektedir (5). Entezitin değerlendirilmesi ve nicel olarak tanımlanmasıyla ilgili birçok çalışma yapılmış, farklı entezis bölgeleri değerlendirilmiş ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (6). Ancak halen tanı için kullanılmak üzere fikir birliği sağlanmış standardize bir yöntem mevcut değildir.

Bu çalışmada, yeni tanı almış nr-axSpA hastalarının ve mekanik bel ağrılı hastaların entezis bölgelerinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi, entezit skorlarının hesaplanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hipotezimiz kas iskelet sistemi ultrasonografisi ile değerlendirilen entezit skorunun spondiloartropatilerde tanısal amaçla kullanılabilir olması üzerine kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Spondiloartropatiler (SpA), bir grup multisistemik tutulum yapabilen inflamatuar hastalığa verilen isimdir. Bu hastalıklar ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuar barsak hastalıkları (İBH) ilişkili artit, juvenil spondiloatropatiler ve diferansiye olmamış spondiloartropatilerdir (7). Bu gruptaki hastalıkların ortak klinik özellikleri inflamatuar bel ağrısı, alt ekstremite ağırlıklı oligoartiküler, asimetrik periferik eklem tutulumu, entezit, daktilit ve üvetittir. Çoğunlukla HLA-B27 geni ile ilişkilidirler. Spondiloartropatiler, ağırlıklı olarak tutulum şekline göre aksiyel ve periferik olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 1). Aksiyel SpA; sakroiliyak eklemler ve omurga tutulumu ağırlıklı gruba verilen isim iken, periferik SpA; periferik eklem tutulumu ağırlıklı olan gruba verilen isimdir. Ankilozan spondilit, spondiloartropatilerin prototip hastalığı olup aksiyel SpA grubundadır. Non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) de aynı grupta yer alır ve spondiloartropatilerin benzer klinik özelliklerini gösterir. Ancak radyografide sakroiliak eklemlerde değişiklik izlenmez.



Şekil 1- ASAS kriterlerine göre SpA alt grupları

2.2 Epidemiyoloji

Spondiloartropati prevelansı, risk faktörlerine (HLA-B27 gen pozitifliği) ve esas alınan tanı kriterlerine bağlı olarak popülasyonlarda değişkenlik gösterebilmektedir. Japonlarda SpA prevalansı %0,01 iken Haida yerlilerinde %10'dur. Avrupa ve Amerikan

ülkelerinin çoğunluğunda ise %0,3 ve %0,9 arasında değişmektedir. Haida yerlilerinde HLA-B27 prevelansı %50, Avrupa ülkelerinde %4-13, Japonlarda %1'dir (8). Türkiye'de ise AS prevelansı %0,49 iken SpA prevelansı %1,09'dur. AS'li hastaların %70'i HLA-B27 pozitiftir (9).

Non-radyografik aksiyel SpA sıklığı ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. ASAS kriterlerine göre ABD'de nr-axSpA prevelansı %0,35 olup AS ile benzer bulunmuştur (10). Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Grubu çalışmalarına (National Health and Nutrition Examination Survey- NHANES) göre nr-axSpA prevelansı %0,4-%0,9 iken aksiyel SpA prevelansı %0,9-%1,4 ve AS prevelansı %0,5'tir (11).

2.3 Etiyoloji

Ankilozan spondilit etiyolojisinde genetik faktörler, birçok sitokin ve bazı mikroorganizmalar suçlanmaktadır. En önemli genetik faktör HLA-B27'dir. AS'li bir hastanın birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında hastalık gelişim riski artmıştır, rölatif riskleri sırası ile 94, 25 ve 4'tür (12).

HLA-B27 geni ve AS ile ilişkisi 1973'de tanımlanmıştır (18). AS kalıtımına HLA-B27 etkisi %23,3'tür (13). 2010 yılından itibaren Avrupa'da bazı geniş genom çalışmaları (genome-wide association studies: GWAS) başlamıştır (14). Bu çalışmalar ile en az 40 GWAS sinyali bulunmuştur. Bunlar HLA-B27'nin aksine MHC ilişkili değildir. Ancak bunların AS kalıtımına etkileri %4,3'tür (15). AS'de etkili olan non-MHC genler; IL23/IL17 yolağında etkili genler, endoplazmik retikulum aminopeptidaz genleri (ERAP1 ve ERAP2), TNF reseptör gen ailesi, T lenfosit aktivasyonu ve farklılaşması üzerine etkili genler, Chron ve ülseratif kolit ile örtüşen genlerdir (13, 15).

HLA-B27 Avrupa'da AS'li hastalarda %90 pozitiftir ancak HLA-B27 pozitif bireylerin %5'inde AS veya SpA'nın diğer formlarından biri gelişir (13). Toplumda HLA-B27 pozitifliği Avrupa'da %4-14 arasında iken ABD'de %6'dır (8, 16).

2.4 Patogenez

Ankilozan spondilit patogenezindeki rolü açısından HLA-B27'nin moleküler yapısı önemlidir. MHC-I allelinin HLA-B bölgesinden kodlanır. Bu yapı sayesinde antijenik peptidler, CD8+ T lenfositlerin T hücre reseptörüne (TCR) sunulabilir. HLA sınıf I molekülü polimorfik ağır zincir, monomerik ünite ve beta-2-mikroglobulinden oluşur. Ağır zincirdeki polimorfizim sayesinde değişik alleler oluşur (17). En az 100 çeşit HLA-B27 subtipi mevcuttur (18). En sık görülen hastalık ilişkili subtipleri; HLA-B27:05 (beyaz ırk), HLA-B27:02 (Akdeniz toplumlarında), HLA-B27:04'dir (Çinlilerde). HLA-B27'nin hastalık oluşturması ile ilişkili 3 farklı teori mevcuttur.

1- Aritrojenik peptid hipotezi: HLA B-27 spesifik CD8+ T lenfositler için kendi peptidlerine benzer yapıda bazı mikrobiyal peptidler mevcuttur. T lenfosit-HLA-B27 peptid kompleksinin reaktivitesi, otoreaktivite ve otoimmün hastalığa sebep olur (19).
2- Ağır zincir homodimer hipotezi: Beta-2- mikroglobulin olmadan ağır zincir stabil dimer oluşturabilir. Antijen sunucu hücreler de dahil olmak üzere birçok hücrenin yüzeyinde eksprese olur. Bu homodimerlerin ligandları Natural Killer reseptörüdür (NKRs) ve sadece KIR3DL2'ye bağlanır. Normalde HLA-B27 ile T lenfosit aktivasyonu IL-2 ve IFN gama salınımına sebep olur. Ancak homodimer ile KIR3DL2 bilikteliği ile bu süreç bloklanır ve IL3R ve IL-17 salınımı olur. Bu hipoteze göre IL23/IL17 yolağı AS hastalık aktivitesinden sorumludur (20).
3- Hatalı katlanmış HLA-B27 hipotezi: Katlanmamış HLA-B27 proteinleri endoplazmik retikulumda birikir. Endoplazmik retikulum katlanmamış protein yanıtı (ERUPR) ile IL23 salınır ve proinflamatuar IL-17+ T lenfositleri aktive eder (21).

IL-17A bir proinflamatuar sitokin olup AS gibi birçok hastalaığın patogenezinde rol almaktadır. IL-23 reseptörü IL23R ile IL-17'yi aktive eder. AS'li birçok hastanın subklinik intestinal inflamasyonu mevcuttur ve bu intestinal lezyon IL-23 kaynağıdır.

Hatalı katlanmış HLA-B27 hipotezine göre homodimerler KIR3DL2+ hücreleri aktive eder böylece IL-17 üreten hücreler oluşur (22).

Tüm bu genetik çalışmaların yanında AS patogenezinde bazı mikroorganizmalar da suçlanmaktadır. Bunların başında ise *Klebsiealla Pneumoniae* gelmektedir. AS'li hastaların ortalama serum anti-Klebsiella antikor düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve Klebsiella infeksiyonuna anormal T lenfosit yanıtı bildirilmiştir (23). Bunun yanı sıra HLA-B27 ve insan beta-2 mikroglobulini bulunan transgenik ratların mikroflorasında *Provetalla* türleri bildirilmiştir (24).

Tümör nekrozis faktörün (TNF) AS'de görülen ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, eklem şişliğinden sorumlu ana sitokinlerden olduğu açıktır ancak AS patogenizde mediatör olarak rolü halen tam olarak bilinmemektedir (25).

Kemik erozyonu ve sindesmofit oluşumunu anlamak için araştırmacılar entezis bölgesine odaklanmışlardır. Klinikte en çok etkilenen entezis bölgesi vertebralardır (25). Cerrahi örneklemelerden yapılan çalışmada kemiğe hasar veren faktör olarak kemik yüzeyler ve intervertebral disklerde Katepsin-K, mononükler hücreler ve multinükleer hücreler görülmüştür. Bunun yanında kollajen yıkıcı matriks metalloproteinaz 1 (MMP-1) saptanmıştır (26).

Kemik oluşumuna baktığımızda ise entezopatide endokondral kemik oluşum süreci etkilidir. Endokondral kemik oluşumu 2 majör moleküler yolak ile kontrol edilmektedir. Erken evrelerde Kemik Morfojenik Proteinler (BMP) etkilidir. BMP'ler Transformig Growth Factor β (TGF β) süper ailesine aittirler. Bu yolağın endojen inhibitörleri noggin ve sklerostindir. Kemik oluşumunun daha ileri evrelerinde Wnt protein ailesi etkilidir. Wnt sinyal mekanizması "kemik yeniden yapılanmasının ana mediatörü (the master regulator of bone remodeling)" olarak bilinmektedir (27). Wnt yolağının supresörü ise Dickkopf-ilişkili protein 1 (DKK1)'dir. TNF ile DDK1 aktive olur ancak bu romatoid artrit hastalarında gösterilmiştir (28). BMP, sklerostin ve DKK1 ile AS ilişkisi üzerine çalışmalar mevcuttur ancak halen birbirini destekler yeterince çalışma mevcut değildir (25).

2.5 Klinik Özellikler

Spondiloartropatiler ASAS tarafından klinik tutuluma göre 2 gruba ayrılmıştır. Bunlardan ilki aksiyel SpA grubu olup tipik olarak direk grafide gösterilebilen sakroileiti olan AS hastaları ile direk grafi bulgusu olmayan non-radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) hastalarını içerir. İkinci grup ise periferik SpA grubu olup ağrılıklı periferal tutulum göstermekte olup, artrit, entezit, daktilit gibi bulgular ile seyreder.

Spondiloartropatilerin klinik özellikleri kas-iskelet sistemi tutulumu ve kas-iskelet sistemi dışı tutulum olarak iki başlıkta incelenebilir. Kas iskelet sistemi tutulumunda sıklıkla gözlenenler; inflamatuar bel ağrısı, periferik eklem artriti, entezit, daktilittir. Kas-iskelet sistemi dışı tutulumda sıklıkla gözlenenler; inflamatuar göz bulguları, inflamatuar barsak ilişkili semptomlar ve diğer sistem tutulumları ile ilişkili bulgulardır.

Klinik bulgular genç erişkin yaşta başlar ve erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir (5). Ancak nr-axSpA'da bu erkek baskınlığı ortadan kalkar, erkek/kadın oranı neredeyse eşitlenir (29). Ankilozan spondilit ile nr-axSpA arasında cinsiyet oranı dışında tüm demografik veriler benzer olup klinik özelliklerin prevelansı arasında da fark yoktur (29).

2.5.1 Kas iskelet sistemi belirti ve bulguları

2.5.1.1 İnflamatuar bel ağrısı

Aksiyel spondiloartropati hastalarında genellikle ilk şikayet bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Buradaki bel ağrısının karakterinin tanımlanması ve mekanik bel ağrısından ayırımı önemlidir. Kronik bel ağrılarının yaklaşık %15'i inflamatuar bel ağrısıdır (30). Bel ağrısı kronik (>3 ay), genelde gecenin ikinci yarısında belirgin, istirahatta artıp egzersizle düzelen, sabah tutukluğunun (>30 dk) da eşlik ettiği, NSAİİ'lere 48 saat içinde iyi yanıt veren künt bir ağrıdır.

İnflamatuar bel ağrısı için tanımlanmış olan Calin, Modifiye Berlin ve ASAS kriterleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1- İnflamatuar bel ağrısı kriterleri

Calin Kriterleri	**Modifiye Berlin Kriterleri**	**ASAS kriterleri**
40 yaşın altında başlangıç	Sabah tutukluğu > 30 dk	40 yaşından önce başlaması
Sinsi başlangıç	Egzersiz ile düzelme	Sinsi başlangıç
3 aydan uzun süreli bel ağrısı	Gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanma	Egzersiz ile rahatlama
Sabah tutukluğu	Gezici gluteal ağrı	İstirahat ile düzelmeme
Egzersiz ile rahatlama		Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

Calin kriterleri için bahsedilen özelliklerden en az 4 tanesi varsa inflamatuar bel ağrısının olduğu düşünülebilir. Bunların sensitivitesi %95, spesifisitesi %76'dır (31).

Modifiye Berlin kriterlerine göre; bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve bel ağrısı 3 aydan uzun süreli olan hastalarda en az 2 maddenin bulunması gerekmektedir. Bunların sensitivitesi %70, spesifisitesi %81'dir (32).

ASAS kriterlerinde ise 5 kriterden 4'ünün bulunması önerilmektedir. Bunların sensitivitesi %79,6 ve spesifitesi %72,4'dür (33).

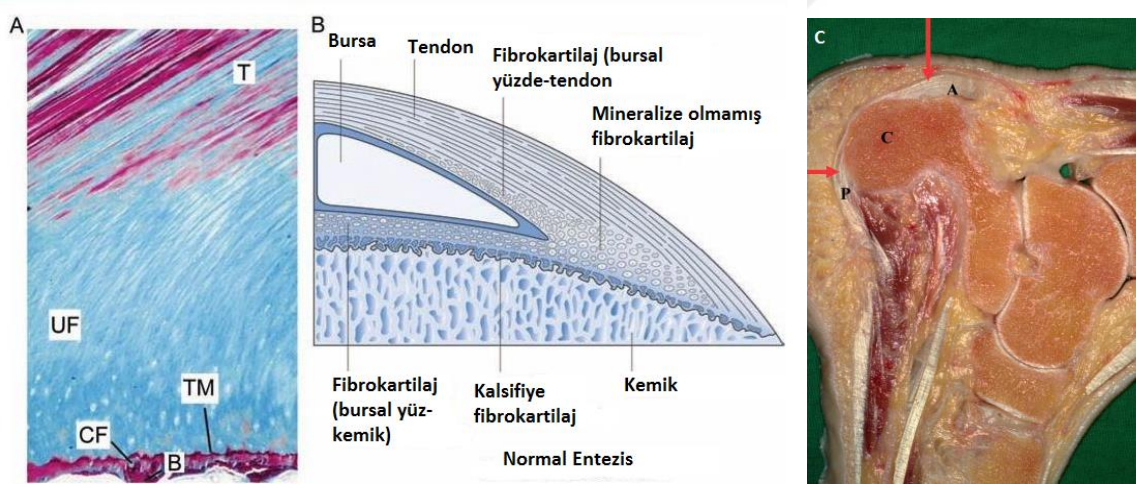
2.5.1.2 Periferik eklem tutulumu

Genellikle akut başlangıçlı olup, kalça ve omuz en çok tutulan eklemlerdendir. Kalça tutulumu hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Omuz ve kalça dışı periferik eklem tutulumu daha nadir olmakla beraber genelde alt ekstremitede asimetrik oligoartiküler tutulum görülmektedir. Sıklıkla etkilenen eklemler dizler ve ayak bilekleridir. Tutulum şekli akut eroziv olmayan artrittir (34).

Torasik omurga tutulumuna bağlı kostosternal ve manibriosternal eklemler etkilenir. Göğüs ağrısı olabilir, göğüs ekspansiyonu azalarak restriktif tipte akciğer hastalığına neden olabilir (5).

2.5.1.3 Entezit

Entezis; tendon, ligaman, kapsül veya fasyanın kemiğe yapışma bölgesidir. Entezis; sinovyaentezal bileşke, yağ yastığı, fibrokartilaj yapı ve bursa yapısından oluşan bir organ olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). Bölgenin etiyoloji ayırt edilmeden var olan anormalliklerine entezopati, inflamatuar tutulumuna ise entezit denilmektedir.



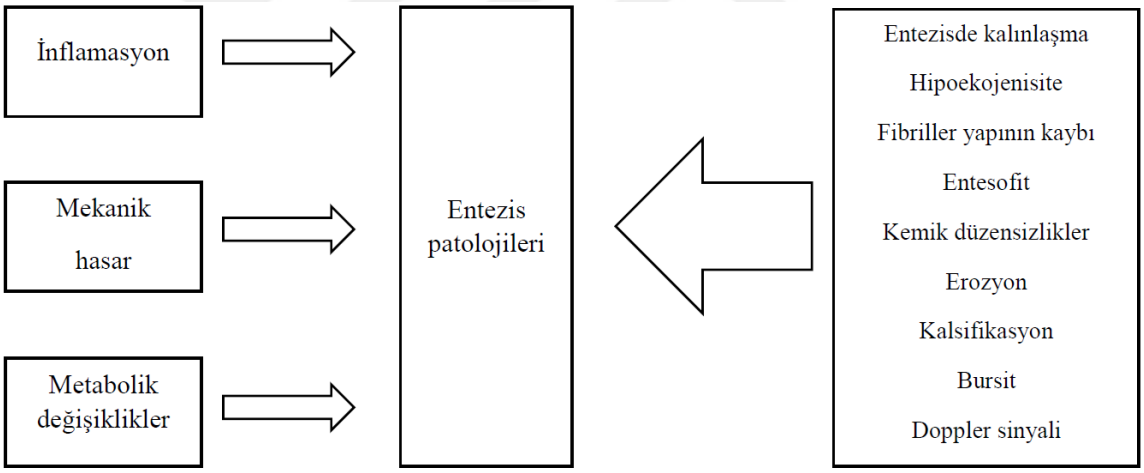
Şekil 2- Normal entezis bölgesi

B: Kemik, CF: Kalsifiye Fibrokartilaj T:tendon TM: Masson Trikrom boyası UF:Mineralize olmamış fibrokartilaj (35), A: Aşil tendonu C: Kalkaneus P: Plantar aponevroz (36)

Hayvan modellerinde mekanik stres ile entezit gelişimi indüklenerek, entezitin gelişim mekanizması incelenmiştir. Buna göre, mekanik stres ile inflamatuar kaskad devreye giremekte, sitokinler üretilmekte, entezis bölgesi, sinovyum, çevre dokudaki yağ yastıkçığı ve bursa etkilenmektedir. Bu sürecin erken dönemlerinde fibrokartilaj dokuda yıkım, neovaskülarizasyon, sinovyum, subkondral kemik ve kemik iliğine inflamatuar hücre göçü görülmektedir. Bunun sonucu olarak eklem ve komşu sinovyal dokuda inflamatuar yanıt oluşmaktadır. Bu sebeple sinovyo-entezal kompleks kavramının kullanımı gündeme gelmektedir. İlerleyen süreç ile kemik reaksiyon vermekte, entezofit ve kemik spur oluşumu meydana gelmektedir (37).

Spondiloartroatilerde veya diğer etiyolojilerle meydana gelen entezopatide, entezis bölgesi hasarlanırsa sinovyumda bir inflamasyon oluşmaktadır. Normalde avasküler olan fibrokartilajinöz bölgede mikro hasar sonucu dokunun tamir mekanizması devreye girmekte ve damarsal bir büyüme gözlenmektedir. Bu mikro hasar bölgeye inflamatuar hücrelerin göçmesine neden olmaktadır. Bunun neticesinde sinovyum fibrokartilaj dokuyu yıkama görevini yerine getirememektedir. Bu olay kısır bir döngüye neden olmaktadır. Bu sebeple entezis bölgelerinin ve entezitin SPA'da inflamasyonu yöneten yapılar olduğu düşünülmektedir.

SpA'da görülen entezitin patolojik incelemesinde CD4+ ve CD8+ T lenfosit infiltrasyonu içeren lokal inflamasyon, ödem, anjiogenez, fibrozis, osteitis, erozyon ve yeni kemik oluşumu gösterilmiştir (36).



Şekil 3- Fizyopatolojik süreç, entezit ve ultrasonografi bulguları arası ilişki

Spondiloartropatilerde tüm entezit bölgeleri etkilenebilmekle beraber sıklıkla alt ekstremitede, özellikle aşil ve plantar fasyanın yapışma bölgelerinde görülmektedir (5).

Entezit bölgelerinin fizik muayenesi palpasyon ile hassasiyetin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Ultrasonografi ile entezit değerlendirilmesi ise gri skala ve power Doppler kullanılarak yapılmaktadır. Tendonun kalınlığı, fibriller yapısı, ekojenitesi, kemik yüzeyin düzgünlüğü, erozyon varlığı, kalsifikasyon varlığı, komşu bursada inflamasyon varlığı, damarlanma artışı incelenen bulgulardandır (Şekil 3). 2005 yılında OMERACT (Romatolojide son durum ölçütleri - Outcome Measures in Rheumatology)

grubu entezopati tanımı yapmıştır. Buna göre; iki planda görülen normal fibriller yapının kaybı, hipoekeojenite ve/veya tendon/ligamanın yapışma yerinde kalınlık artışı ile buna eşlik edebilen Doppler sinyali bulunması veya entezofit, erozyon ya da düzensizlikleri içeren kemik anormalliker bulunması entezopati olarak değerlendirilmelidir (38). Farklı entezis bölgelerinin değerlendirildiği birçok skorlama sistemi mevcuttur. Bunlar; Glasgow Ultrasonografik Entezit Skorlama Sistemi (GUESS), İspanyol Entezit İndeks (SEI), Madrid Sonografik Enteziti İndeks (MASEI) ve D'Agostino skorlama sistemleridir. Bunlardan en sık kullanılmış olan GUESS skorlama sistemidir (6).

2.5.1.4 Daktilit

Özellikle psöriatik artit ve reaktif artritte görülen bu bulgunun diğer adı sosis parmaktır. Sinovitte görülen şişliğin aksine burada tüm parmak boyunca şişlik mevcuttur. Bu şişlik fleksör tendon, tendon kılıfı ve çevre yumuşak doku tutulumunan kaynaklanmaktadır. SpA için spesifik olmayıp tüberküloz, sarkoidoz gibi başka hastalıklarda da görülebilmektedir (39).

2.5.1.5 Osteoporoz

Uzun süreli AS hastalarının yaklaşık yarısında osteopeni veya osteoporoz vardır. Kemik yoğunluğunda azalma dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) ile hem omurgada hem de kalçada gösterilebilir. AS hastalarında osteoporozun etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber azalan mobilite ve fiziksel aktivitenin osteoporozu kolaylaştırdığı söylenebilir. Yapılan histolojik çalışmalarda osteoklast/osteoblast dengesinin bozulduğu gösterilmiştir. AS hastalarında sindesmofit gelişimine bağlı DEXA ölçümü yanlış sonuç verebilmektedir. Bu sebeple kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) kullanımı önerilmektedir.

2.5.2 Kas iskelet sistemi dışı tutulum belirti ve bulguları

2.5.2.1 Üveit

Spondiloartropatilerde görülen tipik göz tutulumu akut anterior üveittir. AS hastalarının %40'ında görülür, bunların ise %90'ı HLA-B27 pozitiftir. Akut anterior üveit

genellikle tek taraflı, ani başlangıçlı, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Rekürrensi sık görülür. Semptomları ağrı, kızarıklık, bulanık görme, lakrimasyonda artış ve fotofobidir. Tedavi gecikir ya da yetersiz yapılır ise en önemli komplikasyonu sineşidir. Posterior üveit, anterior üveit kadar sık görülmese de SpA hastalarında görülür ve daha ağır seyreder. İnflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkili artritlerde daha çok görülür (40).

2.5.2.2 Gastrointestinal sistem tutulumu

Ankilozan spondilitli hastaların yaklaşık %50'sinde ileokolonoskopide makroskopik ve mikroskopik ileal ve çekal inflamasyon görülmüştür. Bununla beraber inflamatuar barsak hastalığı olan hastalarda AS prevelansı %6,8 bulunmuştur (41).

2.5.2.3 Pulmoner tutulum

Plöropulmoner tutulum AS hastalarında %1 oranında görülemektedir. En sık görülen tutulum şekilleri; apikal pulmoner fibrozis, miçetoma oluşumu ve plevral kalınlaşmadır. Kostovertebral eklem inflamasyonu ve ankilozuna bağlı restriktif tipte ventilasyon bozukluğu görülebilmektedir. Düz akciğer grafisi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile akciğer görüntülemeleri yapılarak lezyonlar tanımlanabilir.

2.5.2.4 Kardiyak tutulum

Aortit, aort yetmezliği, ileti anormalliği en sık kardiyak tutulum şekilleridir. AS hastalarının %9'unda uzun yıllar takip ile görülmüştür. Perikardit, kardiyomiyopati ve mitral kapak hastalıkları daha nadir görülen kardiyak tutulum şekilleridir. HLA-B27 pozitifliği kardiyak tutulum için risk faktörüdür.

2.5.2.5 Renal tutulum

Renal tutulum nadir olmakla birlikte sekonder renal amiloidoz, analjezik nefropatisi, IgA nefropatisi ve glomerulonefrit görülebilmektedir. Renal amiloidoz bunlar arasında en sık görülen olup, AS hastalarında %4 ile %9 oranında görülmektedir. Uzun süreli hastalığın bir komplikasyonu olarak görülen renal amiloidoz; periferik eklem tutulumu, sedimentasyon hızı ve hipergamaglobulinemi ile ilişkilidir. Analjezik

nefropatisi interstisyel nefrite (proteinüri ve/veya akut böbrek yetmezliği) neden olabilmektedir (42).

2.5.2.6 Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum genellikle spinal kırıklar, atlantoaksiyel subluksasyon ve kauda ekina sendromu ile ilişkilidir. AS hastalarında görülen spinal rijidite ve osteoporoz, minor travmalarda bile vertebral kırıklara sebep olabilir. AS hastalarında görülen vertebral fraktür prevelansı %4 ile %18 arasındadır. Vertebral fraktürlere bağlı olarak hafif duyusal defisitten tetrapleji, kuadriplejiye kadar geniş bir aralıkta nörolojik defisit görülebilmektedir (43). Atlantoaksiyel subluksasyon AS hastalarının %2'sinde görülmekte ve spinal kord kompresyonu eşlik edebilmektedir. AS'de görülen kauda ekina sendromu yavaş, sinsi seyirlidir ancak travmaya bağlı ani gelişen vakalar da mevcuttur.

2.6 Fizik Muayene Bulguları

Erken dönemde tipik ankilozan spondilit muayene bulguları beklenmemekle beraber tüm spondiloartropatiler için omurga ve sakroiliak eklem muayenesi önemlidir. Tipik olarak torakal kifozda artma, servikal ve lomber lordozda azalma beklenir. Lomber vertebranın hareketlerinde kısıtlanma görülür. Lateral fleksiyondaki azalma lomber disk hernisi ile ayırıcı tanıda önemlidir. El parmak-zemin mesafesi öne fleksiyonu değerlendirir.

Schober testi intervertebral eklem hareketini değerlendirir. Hasta ayakta duruyor iken spina iliaka posterior superiorlar arası ve 10 cm proksimali işaretlenir. Hastadan öne doğru eğilmesi istenir. Eğer 5 cm'den daha az açılma mevcut ise test pozitif kabul edilir. Modifiye Schober testinde ise spina iliaka posterior superiorlar arası, 10 cm proksimali ve 5 cm distali işaretlenir. Hastadan öne doğru eğilmesi istenir ve bu mesafe ölçülür. 20 cm üzeri ölçümler normal kabul edilir.

Lomber lateral fleksiyon muayenesinde hastanın ayakları çıplak olmalıdır. Skapula ve kalça duvara dayalı, dizler tam ekstansiyon halinde iken orta parmak ile yer arası mesafe ölçülür. Daha sonra hasta lateral fleksiyon yapar aynı işlem tekrarlanır.

Aradaki fark lateral fleksiyonu gösterir. Aynı işlemin diğer taraf için de yapılması gerekmektedir.

İntermalleolar mesafe ölçümü kalça hareketini değerlendirir. Hasta sert zeminde sırt üstü yatar poziyonda iken, dizlerini kırmadan bacak zemin temasını koruyarak bacaklarını mümkün olduğunca açar ve medial malleoller arası mesafe ölçlür.

Servikal vertebranın hareketleri için rotasyon değerlendirilir. Hasta sırt üstü pozisyonda, alın horizontal ve kafa nötralde iken omuzlarını kıpırdatmadan maksimum kafa rotasyonu yapar ve mesafe gonyometre ile ölçülür.

Servikal lordozda azalmayı gösteren muayene yöntemleri ise oksiput-duvar ve tragus-duvar mesafesi ölçümleridir. Hastanın ayakları çıplak, sırt, skapula ve kalça duvara dayalı, dizler tam ekstansiyonda baş nötral poziyonda iken oksiput ile duvar arası ve tragus ile duvar arası mesafe ölçülür.

Göğüs ekspansiyonu ölçümü kostovertebral eklem tutulumunun varlığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Dördüncü interkostal mesafeden ölçüm yapılır. Derin inspiryum ve ekspiryum arası fark belirlenir. Beş cm altında olması göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığını gösterir.

Sakroiliak eklemleri değerlndirmek için FABERE, FADIR, sakroiliyak eklem kompresyon, Geanslen ve Mennel testeri kullanılmaktadır.

FABERE (Patrick) (Fleksiyon, abdüksiyon, eksternal rotasyon-ekstansiyon): Sırt üstü yatan hastada test edilecek taraftaki kalça ve diz fleksiyona getirilerek karşı bacak üzerine konulur ve muayene masasına doğru abdüksiyona zorlanır. Kalça ve sakroiliyak eklem patolojilerinde pozitiftir.

FADIR (Fleksiyon-addükiyon-iç rotasyon): Daha çok kalça patolojilerini gösterir. Aynı tarafta ağrı varsa test pozitiftir.

Sakroiliyak kompresyon testi: Hasta yan yatar pozisyonda iken iliak krest üzerinden karşı iliak kreste doğru basınç uygulanır.

Geanslen testi: Sırtüstü yatan hastanın muayene edilecek tarafındaki bacağı masa kenarından aşağıya sarkıtılır. Hasta diğer kalça ve dizini fleksiyonda stabilize eder. Masadan sarkıtılmış bacak aşağı doğru itilir. Bu hareketle, kompresyon uygulanan tarafta ağrı olursa test pozitiftir.

Mennel testi: Yan yatan hasta, altta kalan bacağını kalça ve dizden fleksiyona getirir, iki eli ile dizden pelvisini stabilize eder. Bu sırada hastanın arkasına geçilerek üst taraftaki iliak krest ve gluteal bölgenin üzerinden stabilizasyon ile üst taraftaki kalça ekstansiyona zorlanır. Alt tarafta kalan sakroiliak eklem bölgesinde ağrı oluşması anlamlıdır.

Entezit değerlendirmesinde ise palpasyonla hassasiyet varlığı değerlendirlirir. Supraspinatus tendonu yapışma bölgesi, ortak fleksör ve ekstansör tendonların yapışma bölgeleri, büyük trokanterler, tibial tüberküller, topuklar değerlendirilen bölgelerdendir.

2.7 Laboratuvar Bulguları

Ankilozan spondilitte tanısal laboratuvar çalışması yoktur. Tam kan sayımı, biyokimya testleri, HLA-B27, Eristrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif protein (CRP) değerlendirilen testlerdendir. Tam kan sayımında kronik hastalığı yansıtan hafif normositik-normokromik anemi görülebilir. Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda hafif trombositoz görülebilir. HLA-B27 ASli hastalarda %90 pozitifir ancak HLA-B27 pozitif bireylerin %5'inde AS veya SpA'nın diğer formlarından birinin geliştiği unutumamalıdır (13). Hastaların %75'inde ESH ve CRP yüksek olabilir ama hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez (44).

2.8 Görüntüleme

Görüntülemede sıklıkla kullanılan yöntemler; konvansiyonel radyografi, sakroiliyak ve spinal manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve kantitatif sintigrafi de kullanılabilecek diğer yöntemlerdir. Ancak BT aktif inflamasyonu göstermez ve iyonizan radyasyon içerir bu sebeplerle kullanılmamaktadır. Kantitatif sintigrafi ise spesifitesinin düşük olması sebebi ile tercih edilmemektedir.

2.8.1 Konvansiyonel direk grafi

Sakroiliyak eklemler, kalça eklemleri, servikal, torakal ve lomber vertebralar direk grafi ile değerlendirilen yapılardır.

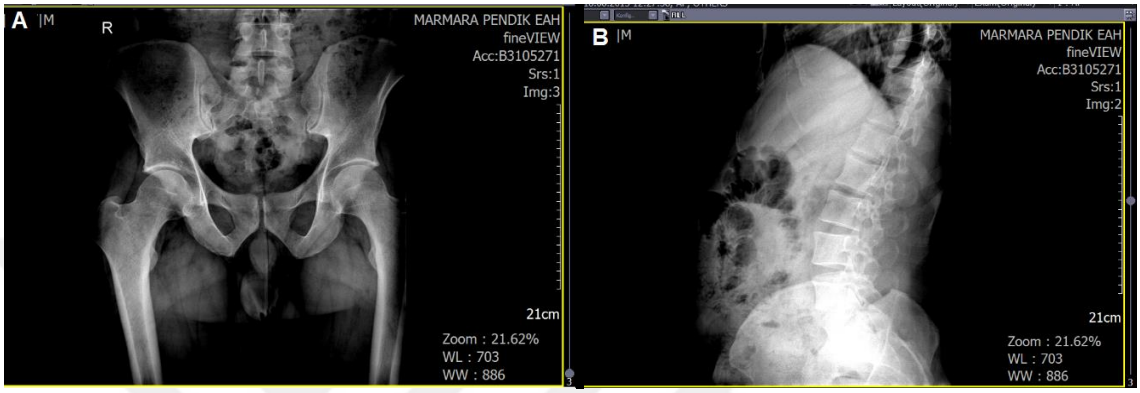
Sakroiliak eklemde; erozyon, skleroz ve ankiloz varlığı değerendirilir. En erken bulgu eklem yüzeylerinin keskinliğinde azalmadır. Ardından yüzeyel erozyonlar ve skleroz artışı görülür. Erozyonların ilerlemesi sonucu eklemde yalancı genişlemeler görülür. İlerleyen süreçte kemik köprüler oluşumu ile ankiloz görülür. Sakroiliak eklemler ve kalça NewYork (NY) kriterlerine göre evrelenir (Tablo 2).

Tablo 2- Sakroiliak eklem ve kalça eklemi radyografik evreleme

Evre	**Sakroiliak eklem**	**Kalça eklemi**
Evre 0 (Normal)	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Evre 1 (Şüpheli)	Şüpheli değişiklikler	Olası fokal eklem aralığı daralması
Evre 2 (Minimal)	Eklem aralığında değişiklik olmaksızın erozyonlu ya da sklerozlu küçük alan	Sirkümferansiyel eklem aralığında 2 mm üzerinde mesafe bırakacak şekilde kesin daralma
Evre 3 (Orta)	Erozyon, skleroz, eklem aralığında genişleme, daralma ya da parsiyel ankilozla karakterize orta ya da ileri sakroileit	Sirkümferansiyel eklem aralığında 2 mm ya da daha az aralık bırakacak şekilde daralma ya da 2cm'den daha az olacak şekilde kemik üzerine binmesi
Evre 4 (Şiddetli)	Total ankilozla karakterize	Kemik deformitesi ya da 2 cm'den daha fazla kemik üzerine binmesi

Omurga tutulumda görülebilecek bulgular; sindesmofitler, Romanus lezyonu (parlak köşeler), vertebrada kareleşme, bambu görünümü, interspinöz ligaman kalsifikasyonu (dagger spine), spinal ligamanlarda ve diskte kalsifikasyon, kostovertebral artrit, ankiloz, entezofit, Andersson lezyonudur (noninfeksiyoz spondilodiskit). Romanus lezyonları anulus fibrosususun vertebra endplatelerin ön köşelerine yapışma yerlerinde meydana gelen fokal skleroz ve erozyondur ve erken dönemde en karekteristik bulgulardandır. Omurga tutulumunun evrelendirmesi ise aşağıdaki gibidir.

- Evre 0: Normal
- Evre 1: Şüpheli
- Evre 2: Minimal (Erozyon, kareleşme veya skleroz, ± sindesmofit, ≤ 2 vertebra)
- Evre 3: Orta (Sindesmofit ≥3 vertebra, ± 2 vertebral füzyon)
- Evre 4: Şiddetli (≥3 vertebra füzyon)

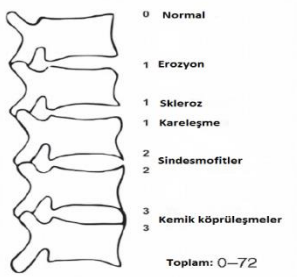


Resim 1- Non-radyografik aksiyel SpA'lı bir hastanın konvansiyonel grafileri A- Ap pelvis: Bilateral evre 0, B- Lateral lomber grafi: normal bulgular

Radyolojik görüntüleri skorlamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilinenleri Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI), Stoke Ankilozan Spondilit Spine Skor (SASSS) ve modifiye SASSS (mSASSS)'dır.

Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeks-omurga için sakroiliak eklemler (ap pelvis grafi), servikal (lateral grafi) ve lomber vertebra (ap ve lateral grafi) değerlendirilir. Servikal vertebra için C1 alt sınırından C7 üst sınırına kadar, lomber vertebra için T12 alt sınırından S1 üst sınırına kadar değerlendirme yapılır. Toplam skor maksimum 12'dir. BASRI total için sakroiliak eklemler ve kalça eklemleri değerlendirilir. Toplam skor maksimum 16'dır.

Modifiye SASSS için servikal ve lomber lateral grafide 24 bölge değerlendirilir. C2 alt vertebranın alt sınırı ile T1 vertebranın üst sınırı arasındaki tüm vertebraların alt ve üst köşeleri ile T12 alt sınırı ile sakrum üst sınırı arasındaki tüm vertebraların alt ve üst köşeleri değerlendirilir, 0-3 arası skorlanır. Sonuçta 0-72 arası skor elde edilir (Şekil 4).



Şekil 4- mSASSS skoru şematizasyonu

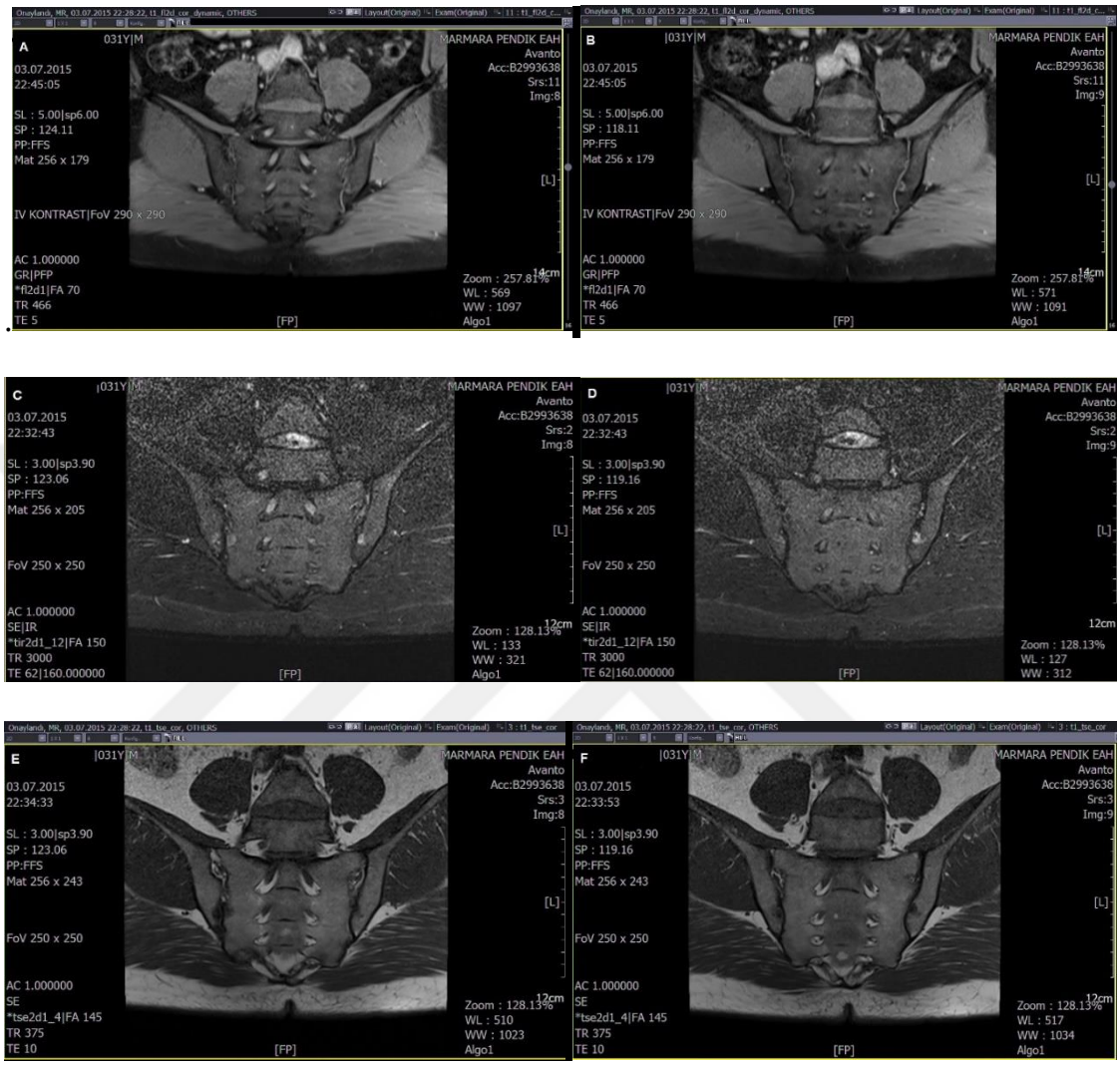
2.8.2 Manyetik rezonans görüntüleme

Aksiyel SpA'nın erken tanısında sakroiliyak ve spinal MRG önemli yer tutmaktadır. Sakroiliyak eklem MRG değerlenirmesi için ASAS/OMERACT MRG grubu tarafından bazı tanımlamalar yapılmıştır. Buna göre aktif inflamatuar lezyonları görüntülemek için short tau inversion recovery (STIR) ve T1 ± yağ baskılı sekanslar ve intravenöz gadolinyum uygulaması gerekmektedir. MRG sekansları ve aktif inflamatuar lezyonların MRG'de görünüm paternleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3- MRG'de kullanılan sekanslar ve sinyal özellikleri

Sekans	**Spinal Sıvı**	**İntervertebral Disk**	**Yağ dokusu**	**Aktif İnflamatuar Lezyon**
T1	Hipointens	Hipointens	Hiperintens	Hipointens
T1 gadolinyum sonrası				
Yağ Baskılı	Hipointens	Hipointens	Hipointens	Hiperintens
Yağ Baskısız	Hipointens	Hipointens	Hiperintens	Hiperintens
T2				
Yağ Baskısız	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens
Yağ Baskılı	Hiperintens	Hiperintens	Hipointens	Hiperintens
STIR	Hiperintens	Hiperintens	Hipointens	Hiperintens

Aktif inflamatuar lezyonlar; kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit, kapsülit olarak tanımlanmıştır. Yapısal değişiklikler ise subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ deposizyonu ve ankiloz olarak tanımlanmıştır. Sakroileit açısından pozitif demek için aktif inflamatuar lezyonlar gereklidir. Kemik iliği ödemi veya osteit SpA için önemli gösterge olmakla birlikte tipik anatomik bölgelerde (subkondral, periartiküler) yer alması önemlidir. Sinovit, entezit veya kapsülit gibi diğer inflamatuar lezyonların eşlik eden kemik iliği ödemi bulunmaksızın varlığı pozitif MRG demek için yeterli değildir. Yapısal lezyonlar ise eski inflamasyonu gösterir. Yine eşlik eden kemik iliği ödemi yok ise sakroileit açısından pozitif MRG olarak kabul edilemez. Kemik iliği ödemi açısından bakıldığında, aktif sakroileit için eğer tek kesitte tek bir sinyal mevcut ise ardışık en az 2 kesitte bulunmalıdır. Ancak, bir kesitte birden fazla sinyal var ise tek kesit yeterlidir (45).



Resim 2- Non-radyografik aksiyel SpA'lı bir hastanın sakroiliyak MRG kesitleri
(A ve B- iv kontrastlı ardışık iki kesitte hiperintens sinyaller, C ve D- STIR sekansı ardışık iki kesitte hiperintens sinyaller, E ve F- T1 sekansında aynı bölgede hipointens alanlar)

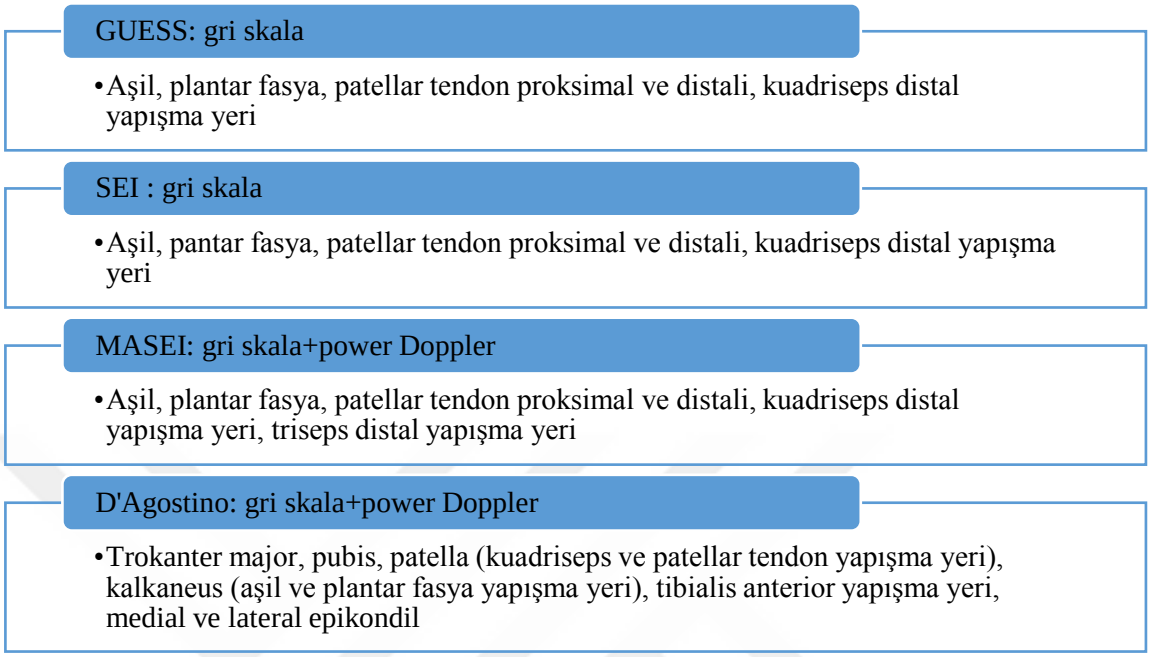
Spinal MRG için inflamatuar lezyonlar; anterior/posterior spondilit, spondilodiskit, kostovertebral eklem artriti, faset eklem artriti, spinal ligaman entezitidir. Yapısal değişiklikler ise yağ deposizyonu, erozyon, sindesmofit ve ankilozdur. En az 3 bölgede görülen anterior/posterior spondilit özellikle genç bireylerde AS açısından anlamlıdır. Yine genç bireylerde vertebra köşelerinde görülen yağ deposizyonu, özellikle birkaç bölgede mevcut ise AS açısından şüphelendiren bulgudur (46).

2.8.3 Ultrasonografi

Kas iskelet sistemi ultrasonografisi ucuz, non-invaziv ve radyasyon içermeyen bir görüntüleme methodu olarak giderek önem kazanmaktadır. SpA'da entezis bölgeleri, sinovyum, tendon, ligamanlar ve bunların inflamasyonu USG ile gösterilebilir.

Entezit değerlendirmesinde USG ile anormal hipoekoik yapı (fibriler yapının kaybı), tendon veya ligamanın kemiğe yapışma bölgesinde kalınlaşma, kalsifikasyon, Doppler sinyali verme durumu, kemik değişiklikler (erozyon, kortikal düzensizlik ve entezofit varlığı) ve bursit varlığı incelenir.

Entezit değerlendirmesi için çeşitli bölgeler seçilebilir ancak en çok tutulumun alt ekstremitede, özellikle aşil ve plantar fasyada olduğu unutulmamalıdır. Entezit değerlendirmesi sonrası dökümentasyona ihtiyaç vardır bu sebeple bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar; Glasgow Entezit Skorlama Sistemi (GUESS), İspanyol Entezit İndeks (SEI), Madrid Sonografik Entezit İndeksi (MASEI) ve D'Agostino skorlama sistemidir. GUESS ve SEI skorlama sistemlerinde sadece gri skala kullanılmakta iken MASEI ve D'Agostino skorlama sistemlerinde gri skala ve power Doppler birlikte kullanılmaktadır. GUESS ve SEI skalalarında aşil, plantar fasya, patellar tendonun proksimal ve distal yapışma yerleri ile kuadriseps tendonları değerlendirilmektedir. MASEI için bu tendonlara ilave olarak triseps tendonları, D'Agostino için ise ilave olarak trokanter major, pubis, tibialis anterior, medial ve lateral epikondilde entezis bölgeleri incelenmektedir (Şekil 5) (6). Ancak halen hem hangi entezit bölgelerinin değerlendirilmesinin gerekli ve yeterli olduğu hem de hangi skorlama sisteminin kullanılmasının daha geçerli ve güvenilir olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır (37).



Şekil 5- Entezit değerlendirilmesinde kullanılan ultrasonografik skorlama sistemleri

GUESS için değerlendirlen entezis bölgeleri puanlanır. Her madde 1 puan olmak üzere her iki ekstremite için puanlar toplanır. Sıfır ile otuz altı arası bir skor elde edilir. Skorlama şu kriterlere dayanır:

- Kuadriseps tendon enteziti için: kalınlık artışı ≥6,1 mm, suprapatellar bursit varlığı, erozyon, entezofit varlığı
- Patellar tendon entezititi, proksimal için: kalınlık artışı ≥4 mm, erozyon, entezofit varlığı
- Patellar tendon entezititi, distal için: kalınlık artışı ≥4 mm, infrapatellar bursit, erozyon, entezofit varlığı
- Aşil tendon enteziti: kalınlık artışı ≥5,29 mm, retrokalkaneal bursit, erozyon, entezofit varlığı
- Plantar aponevroz enteziti: kalınlık artışı ≥4,4 mm, erozyon, entezofit varlığı

İspanyol Entezit İndeksi (SEI), akut (SEI-A) ve kronik (SEI-C) olarak ayrı ayrı ve bunların toplamı total SEI olarak hesaplanır. SEI-A için; her değişken 0 (yok) veya 1 (var) olarak skorlanır. Değişkenler; tendon/aponevrozda kalınlaşma, tendon/aponevrozda

hipoekojenisite, tendon/aponevroz çevresi ödem, bursittir (uygun bölgeler için). SEI-C için yine her değişken 0 (yok) veya 1(var) olarak skorlanır.

Madrid Sonografik Entezit İndeksi için erozyon, power Doppler ve kalsifikasyon dışında her madde 1 puan olarak skorlanır. Erozyon ve power Doppler 0 veya 3 olarak skorlanır. Kalsifikasyon ise 0'dan 3'e kadar, büyüklüğüne göre skorlanır. Minimum skor 0 maksimum skor 136 olmak üzere bu aralıkta toplam skor elde edilir. MASEI için değerlendirilen her bölgenin skorlaması aşağıdaki gibidir.

- Plantar aponevroz için :
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1
  - Kalınlık artışı >4.4 mm 0 veya
  - Kalkaneus alt polünde erozyon 0 veya 3
  - Kalkaneus alt polü entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
  - Power Doppler sinyali 0 veya 3
- Aşil tendon entezis bölgesi için:
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1
  - Kalınlık artışı >5,29 mm 0 veya
  - Retrokalkaneal bursit 0 veya 1
  - Kalkaneus posterior polünde erozyon 0 veya 3
  - Kalkaneus posterior pol entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
  - Power Doppler sinyali 0 veya 3
- Distal patellar ligaman entezis bölgesi için:
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1
  - Kalınlık artışı >4 mm 0 veya 1
  - İnfrapatellar bursit 0 veya 1
  - Tibial tuberkülde erozyon 0 veya 3
  - Tibial tüberkül entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
  - Power Doppler sinyali 0 veya 3
- Proksimal patellar ligaman entezis bölgesi için:
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1
  - Kalınlık artışı >4 mm 0 veya 1
  - Patella inferior polünde erozyon 0 veya 3
  - Patella inferior pol entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
  - Power Doppler sinyali 0 veya 3
- Kuadriseps tendon entezis bölgesi için:
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1

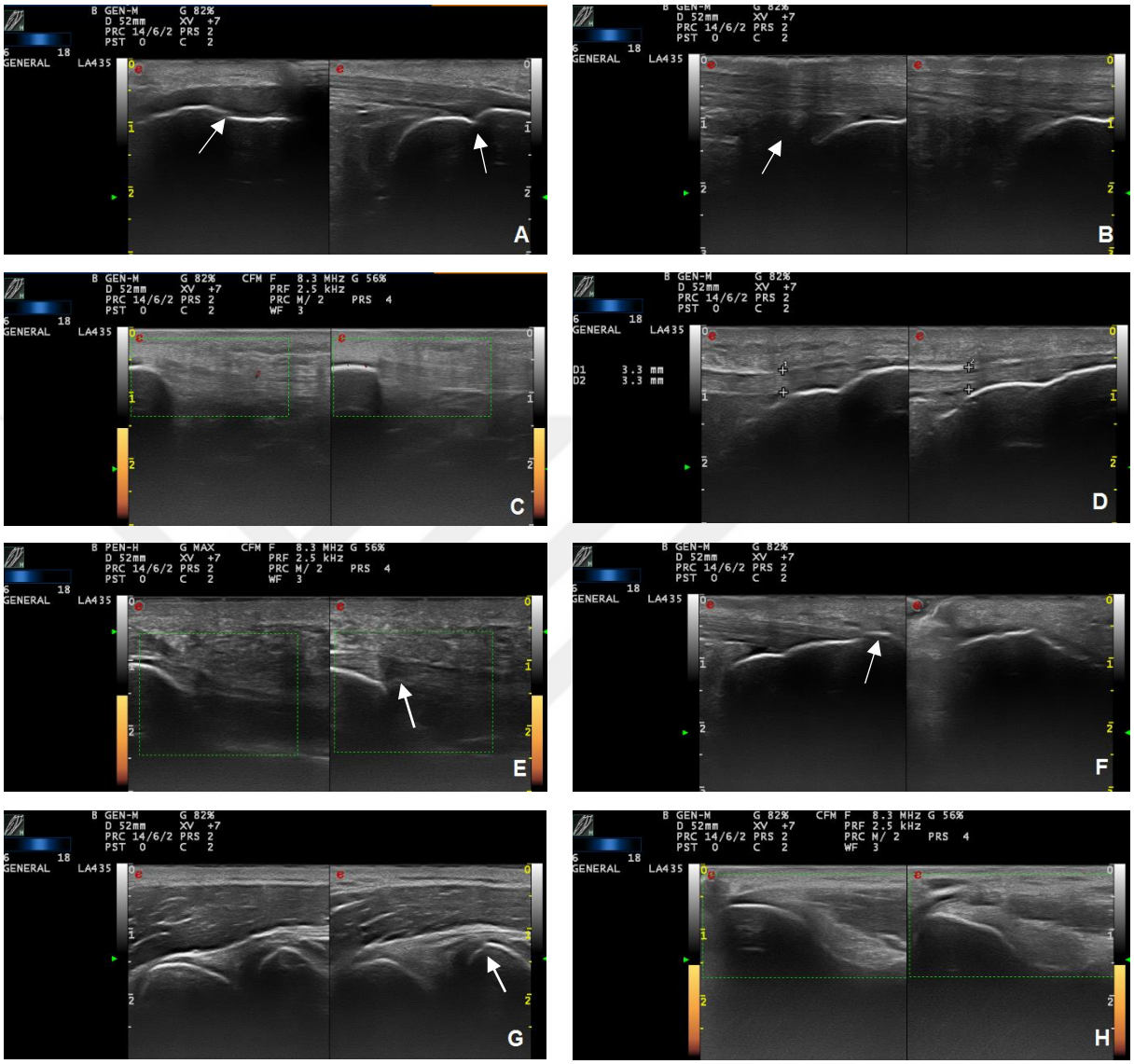
- Kalınlık artışı >6,1 mm 0 veya 1
- Patella süperior polde erozyon 0 veya 3
- Patella süperior pol entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
- Power Doppler sinyali 0 veya 3

- Triseps tendon entezis bölgesi için:
  - Yapısal değişiklik 0 veya 1
  - Kalınlık artışı >4,3 mm 0 veya 1
  - Olekranonda erozyon 0 veya 3
  - Olekranon entezis bölgesinde kalsifikasyon 0,1,2 veya 3
  - Power doppler sinyali 0 veya 3

D'Agostino için değerlendirilen entezis bölgelerinde evreleme yapılır. Evreleme yapısal bulgular ve vaskülarizasyon bulgularının varlığı esasına dayanmakadır. D'Agostino skorlama sistemi tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4– D'Agostino entezis ultrasonografi skorlama sistemi

Evre 1	Gri skalada anormal bulgu olmaksızın kortikal birleşme noktasında vaskülarizasyon
Evre 2a	Tendonda şişlik ve/veya ekojenitede azalma ile vaskülarizasyon bulguları
Evre 2b	Vaskülarizasyon bulgusu olmaksızın evre 2a'daki gibi gri skala bulgularının varlığı
Evre 3a	Evre 2a'ya ek olarak erozyon ve/veya kalsifikasyon, komşu bursada bursit
Evre 3b	Vaskülarizasyon bulgusu olmaksızın gri skalada evre 3a bulgularının varlığı



Resim 3- Ultrasonografik değerlendirme

A-Aşilde erozyon iki planda B- Retrokalkaneal bursit C- Proksimal patellar tendonda Doppler sinyali D- Distal patellar tendon kalınlık ölçümü E- Plantar fasya değerlendirmesi, kalınlık artışı F- Aşilde entezofit G- Ortak ekstansör tendon değerlendirilmesi, solda kortikal düzensizlik H- Ortak Fleksör Tendon)

Entezit dışında sinovit varlığının değerlendirmesi için de USG kullanılabilmekte ve birçok periferik eklem aynı zamanda değerlendirilebilmektedir. USG ile sinovit az komprese olabilen, Doppler sinyali verebilen anormal hipoekoik intraartiküler yapı olarak tanımlanır.

Bununla beraber USG kullanılarak eklem içi ve eklem çevresi enjeksiyonlar da yapılmaktadır. Enjeksiyon yapılacak bölge görüntülenerek eşlik eden başka patoloji varlığı incelenir. Bu sebeple uygulayıcının kendini daha güvende hissetmesini sağlar.

Sakroiliak eklemin USG ile değerlendirmesi için yeterli veri henüz yoktur. USG kemik iliği ödemini gösteremediği için aktif sakroileit gösterilemez. Ancak yapılan çalışmalarda Doppler ile sakroiliak eklem çevresinde vaskülarizasyonun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (47). Sakroiliak eklemde USG'nin yeri sınırlı olmakla beraber, USG eşliğinde eklem içi ve çevresi steroid enjeksiyonu ağrı ve semptom kontrolünün sağlanmasında kullanılmaktadır. Radyasyon içermemesi sebepli floroskopi eşliğinde yapılan enjeksiyona tercih edilebilmektedir.

2.9 Tanı

Spondiloartropatileri sınıflamak için öncelikle Amor kriterleri (tablo 5) ve Avrupa Spondiloartrit Çalışma grubu tarafından ESSG (European Spondyloarthritis Study Group) kriterleri yayınlandı (Tablo 6) (48, 49). Her ikisinin de erken tanı açısından limitasyonları mevcuttur. Amor kriterlerinin spesifitesi yüksek iken sensitivitesi düşük, ESSG kriterlerinin ise sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür.

Tablo 5- Amor kriterleri

Puan	Klinik Semptomlar ve Öykü
1	1. Gece ağrısı (omurgada) veya sabah tutukluğu
2	2. Asimetrik oligoartrit
1/2	3. Kalça ağrısı/yer değiştiren kalça ağrısı
2	4. Sosis parmak (daktilit; el veya ayakta)
2	5. Topuk ağrısı veya entezopati
2	6. İrit
1	7. Artritten önceki 1 ay içinde üretrit-servisit
1	8. Artritten önceki 1 ay içinde diyare
2	9. Psöriazis, balanit veya inflamatuvar barsak hastalığı
	Direk Radyografi
3	10. Sakroileit (bilateral evre 2 – unilateral evre 3)
	Genetik Zemin
2	HLA-B27 (+)'liği veya ailede AS, ReA, üveit, psöriazis veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü
	NSAİİ yanıtının iyi olması
2	12. NSAİİ alımını takiben 48 saat içinde iyi yanıt alınırken kesildikten 48 saat sonra ağrının tekrar başlaması

SpA tanısı için en az 6 puan gereklidir

Tablo 6- ESSG kriterleri

İnflamatuar Bel Ağrısı*		Entezopati (topuk)
		Pozitif Aile Öyküsü
VEYA	+	Psöriazis
	1/7	Crohn hastalığı, Ülseratif Kolit
Sinovit (Ağırlıklı olarak alt ekstremitede)		Artritten önceki 1 ay içinde üretrit – servisit - diyare
		Gluteal bölgede ağrı (yer değiştirebilen)
		Sakroileit

*İnflamatuar bel ağrısı özellikleri: 40 yaş öncesi başlangıç, sinsi başlangıç, 3 aydan uzun süren yakınma, sabah tutukluğu, egzersizle azalma

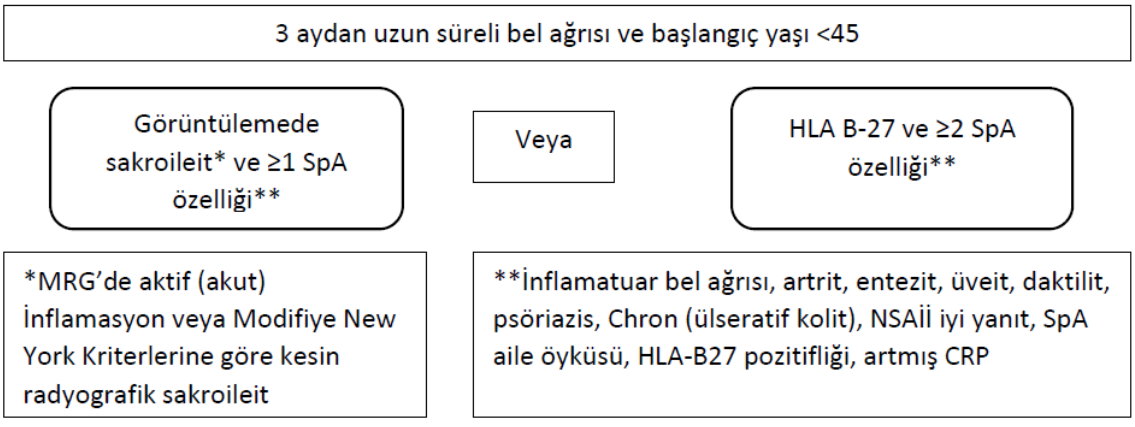
Öte yandan diğer kritelerden New York (NY) ve modifiye New York (mNY) kriterleri için radyografide sakroiliak eklem hasarı bulunması gereklidir (Tablo 7).

Tablo 7- Modifiye New York kriterleri

Klinik Kriterler	1. Üç aydan uzun süren, egzersizle düzelip istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik 2. Lomber omurga hareketlerinin hem frontal hem de sagittal planlarda kısıtlanması 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olması
Radyolojik Kriterler (Direk Grafide)	1. Sakroileit: Tek taraflı evre 3-4 ya da 2. Sakroileit: Çift taraflı evre 2-4

Kesin AS: 1 Klinik + 1 Radyolojik kriter
Olası AS: Radyolojik kriter olmadan 3 klinik kriter

Yukarıdaki SpA sınıflandırma krtiterleri ile ilgili olarak SpA kliniğine sahip ancak radyografik bulgusu olmayan hastalar tanı alamamaktadır. Bunun üzerine hem erken hem de yerleşmiş hastalığı kapsayan ASAS tanı kriterleri geliştirilmiştir (Şekil 6) (2). Böylece aksiyel SpA için 2 grup oluşturulmuştur. Birinci grup mNY kriterlerine göre tanı alan yerleşmiş hastalık grubu iken ikinci grup ise mNY kriterlerini karşılamayan ancak SpA tanısı alan non-radyofrafik aksiyel SpA (nr-axSpA) grubudur. ASAS kriterlerinin sensitivite ve spesifitesi sırası ile %83 ve %84'tür.



Şekil 6-ASAS aksiyel SpA kriterleri

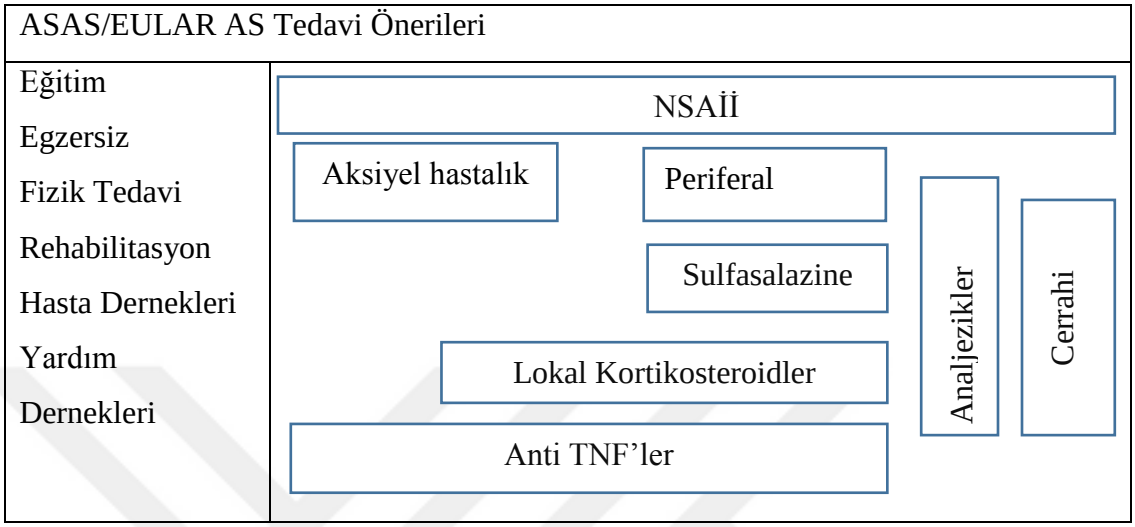
2.10 Klinik Değerlendirme

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunu sorgulayan, 6 sorudan oluşan bir skaladır. Soruların yanıtlanmasında 10 cmlik görsel analog skalalar kullanılır. Hastalık aktivitesini değerlendiren ve laboratuvar parametrelerini de içeren bir diğer skorlama yöntemi ise Ankilozan spondilit hastalık aktivite skorudur (ASDAS). ASDAS hesaplamak için bel ağrısı, sabah tutukluğu süresi, hastanın global hastalık değerlendirmesi ve periferik eklem ağrı/şişliği ile CRP veya ESH düzeyleri gerekmektedir. Fonksiyonelliği değerlendirmek için Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılmaktadır bu indeks de BASDAI gibi 10 cmlik görsel analog skalalar ile cevap verilen 10 sorudan oluşur. Yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Skalası (ASQoL) ve Spondiloartropatiler için sağlık değerlendirme anketi (HAQ-S) kullanılmaktadır.

2.11 Tedavi

Tedavide amaç uzun süreli yaşam kalitesini en üst düzeyde tutmak, semptomları ortadan kaldırmak, fonksiyonelliği korumak, deformite gelişimini, komplikasyonları ve komorbiditeleri önlemektir. Tedavide ideal hedef remisyondur ancak uzun süreli remisyon sağlanamayan hastalarda alternatif hedef minimal hastalık aktivitesidir. Tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi şeklinde 2 gruptur. Ancak ideal tedavi şekli her ikisinin kombinasyonudur.

ASAS/EULAR tedavi önerileri 2006'da yayınlanmış olup (Şekil 7) ardından 2010 yılında güncellemesi yayınlanmıştır (50, 51).



Şekil 7- ASAS/EULAR tedavi önerileri

2.11.1 Farmakolojik olmayan tedavi

ASAS 2010 önerilerine göre farmakolojik olmayan tedavinin köşe taşları hasta eğitimi ve düzenli egzersizdir (51). Ev egzersizleri etkin olmakla beraber terapist gözetiminde yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkindir. Hasta eğitiminde hastalar erken dönemde bilgilendirilmelidir. Uygun postürü koruma, alçak yastıkta ve uygun yatakta uyuma, postur egzersizleri, düzenli egzersiz yapma, sigara içmeme önerilmelidir. Deformitelerin gelişmesi durumunda baston, boyunluk gibi destekleyici ve yardımcı cihazlar kullanma, temas sporlarından, ağır egzersizlerden, fazla miktarda alkol kullanımından sakınmaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Ankilozan spondilitte kullanılan temel egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, solunum egzersizleri, postür egzersizleri, kardiyovasküler kapasiteyi artırıcı egzersizlerdir. Fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa ve aqua-terapi uygulanabilecek yöntemlerdendir. Yüzme ve yürüyüş gibi spor aktiviteleri ve rekreasyonel faaliyetler önerilebilir.

2.11.2 Farmakolojik tedavi

2.11.2.1 Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar

Ağrı ve tutukluğu olan hastalarda ilk basamak olarak önerilmektedir. Gastrointestinal yan etki açısından riskli hastalarda nonselektif NSAİİ'ye ilave olarak gastroprotektif ajanlar veya selektif COX-2 inhibitörleri önerilmelidir. Çoğu hastada (%70-80) tek başına yeterlidir. Herhangi bir ajanın bir diğerine göre daha etkin olduğuna dair bilimsel kanıt yoktur. Hangi NSAİİ olursa olsun maksimum dozda kullanılmalıdır. Etkinliğini değerlendirebilmek için maksimum dozda en az 4 hafta kullanılmış olmalıdır. NSAİİ'ın sadece semptomları azaltmak üzerine etkisi mi olduğu yoksa uzun dönemde hastalığın seyrine de etkisi olup olmadığı üzerinde durulan bir konudur. Bu konuda ketoprofen ve celecoxib ile yapılmış çalışmalarda radyografik progresyonun yavaşladığı gösterilmiş ancak diklofenak ile yapılan bir başka çalışmada radyografik progresyon üzerine etkisi gösterilememiştir (52, 53). Bu sebeple devamlı kullanım veya ihtiyaç halinde kullanım konusu üzerinde fikir birliğine varılamamıştır. Bu noktada önerilen NSAİİ'ın yan etkileri ve toksisitesi göz önünde bulundurularak hastaya özel tedavinin düzenlenmesidir.

2.11.2.2 Kortikosteroidler

Diğer inflamatuar romatizmal hastalıkların aksine ankilozan spondilitte sistemik kortikosteroidlerin yeri yoktur. Periferik eklemlere veya entezitlere lokal kortikosteroid enjeksiyonları yapılabilir. Bununla beraber sakroiliak eklemlere USG, floroskopi, BT veya MRG eşliğinde kortikosteriod enjeksiyonu yapılabilmektedir.

2.11.2.3 Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD)

Romatoid artrit tedavisinde önemli yer tutan konvansiyonel DMARD'lar AS'nin aksiyel tutulumunda etkisizdir. Ancak sulfasalazin (SLZ) periferik tutulumda etkilidir. 500 mg dozuda tabletleri mevcut olup kademeli doz arttırımı ile günde 2-3 gram kullanılmaktadır. En sık yan etkileri bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, döküntü, hepatotoksisitedir. Maksimum dozda 4-6 ay kullanımına rağmen etkisi yoksa kullanımı kesilir. Lökopeni ve nötropeni %1-5 oranında görülür ve aniden gelişir. Metotreksat

(MTX) bazı romatologlar tarafından AS'de periferik artrit için kullanılmaktadır. Ancak MTX'in AS'de kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Yan etkileri bulantı, kusma, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması ve oral ülserlerdir.

2.11.2.4 Biyolojik ajanlar

AS'de kullanılan anti-TNF ajanlar: infliksimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab ve golimumabdır. ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler aşağıda özetlenmiştir (51).

- Dört haftadan uzun süren, BASDAI skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalı
- Hastalar en az iki steroid olmayan antiinflamatuvar ilacı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalı
- Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalı
- Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta sülfasalazin almış olmalı
- Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalı
- Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.
- Hastalığın anti-TNF yanıtını belirleyen faktörler kısa hastalık süresi, yüksek CRP düzeyi ve genç yaştır.

Ankilozan spondilit için ASAS/EULAR tedavi önerileri güncellemesinde ANTİ-TNF'ler için aşağıdaki maddeler belirtilmiştir.

- Anti TNF tedavi konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen kalıcı yüksek aktivitesi olan hastalara verilmelidir.
- Aksiyel hastalıkta diğer DMARD'lar ile kombine kullanımına ait geçerli bir delil yoktur.
- Aksiyel ve artiküler/entezal hastalık bulgularında anti-TNF'ler arasında bir fark yoktur.
- Yanıt kaybı olan hastalarda farklı bir anti -TNF'e geçmek faydalı olabilir.

- TNF dışı biyolojiklerin AS'de faydalı olduğuna dair bir delil yoktur.

Non-radyografik aksiyel SpA hastalarında da anti-TNF kullanımı önerilmekte olup etkinliği AS'li hastalardaki kullanımına benzerdi (54).

Anti-TNF tedavilerin yan etkileri infeksiyonlar, malignensiler (lenfoma), hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), demiyelinizan hastalıklar ve nöropati, konjestif kalp hastalığında alevlenme, otoantikor ve otoimmün yanıt gelişimi, hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Anti-TNF'ler hastalığın belirti ve semptomlarını başarı ile tedavi ederken radyografik takip çalışmalarında ankiloz üzerine etkili bulunmamıştır (5, 55).

Secukinumab anti-interlökin 17A monoklonal antikordur. Ankilozan spondilitli hastalarda kullanımı ile belirti ve bulgularda azalma görülmüştür (56).

Ustekinumab IL23/IL17 aksına karşı geliştirilmiş bir ajan olup p40 proteinine karşı gelişen bir antikordur. 20 aktif AS'li hasta ile yapılan çalışmada semptomlarda gerilemeyi sağladığı ve iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (57).

2.11.3 Cerrahi tedaviler

En sık kalça ve omurga cerrahisine ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi açıdan; fleksiyon deformitesi gelişmiş servikal omurga, servikal vertebral frajilite, ağız açmada kısıtlılık, göğüs ekspansiyonunun kısıtlanması anestezi açısından risk oluşturabilir. Total kalça artroplastisi ciddi persistan ağrı, ciddi mobilite limitasyonu ve yaşam kalitesinde azalma durumlarında endikedir. ASAS/EULAR önerilerine göre; yaş cerrahi kararında dikkate alınması gereken bir faktör değildir. Heterotopik ossifikasyon riski yüksektir. Atlantoaksiyel subluksasyon gelişen hastalarda servikal füzyon önerilir. Horizontal bakışı engelleyecek kadar fleksiyon deformitesi olan hastalara wedge osteotomi önerilir.

2.12 Prognoz

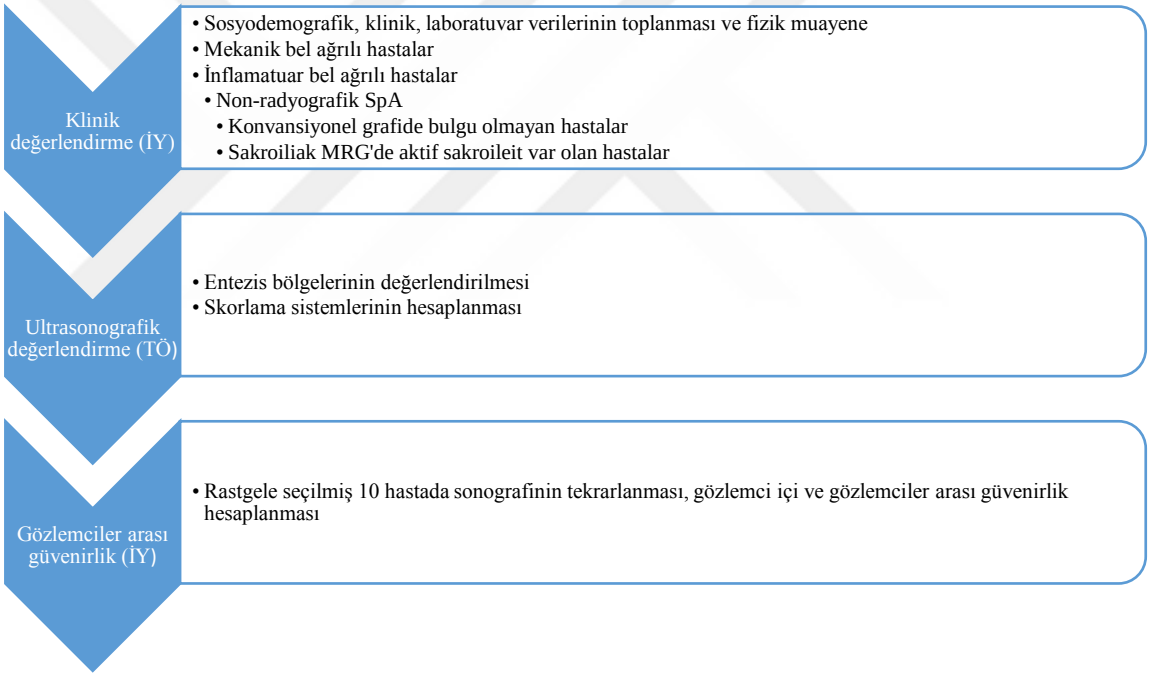
Hastalık prognozu değişken olup büyük çoğunluğu hafif seyirlidir. Bu hastalarda tama yakın fonksiyonel kapasite görülür. Daha az oranda ağır iskelet deformiteleri ve ekstraartiküler tutulum görülür. Prognostik faktörleri değerlendiren bir çalışmada

biyolojik ajan kullanımı öncesi hastalar değerlendirilmiş ve 7 faktör kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bunlar; kalça artriti, sosis parmak, NSAİİ'lere yetersiz yanıt, yüksek ESH (>30mm/h), lomber vertebrada hareket kısıtlılığı, oligoartrit, 16 yaşından erken başlangıçtır. Bu faktörlerden hiçbiri yoksa iyi prognozu gösterir (sensitivite: %92,5 spesifite: %78). Eğer kalça tutulumu ya da herhangi 3 faktör var ise kötü prognozu gösterir (sensitivite %50) ve iyi prognozu dışlatır (spesifite %98) (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Planı

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine bel ağrısı ile başvuran hastalar kabul edildi. Bu hastalardan ASAS 2009 kriterlerine göre nr-axSpA tanısı alanlar çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına benzer olarak seçilen mekanik bel ağrılı bireyler ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma akış şeması şekil 8'de özetlenmiştir.



Şekil 8-Çalışma akış şeması

Çalışma öncesi, önceki çalışmalardan elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri ile örneklem büyüklüğü hesaplandı. % 95 güven aralığı, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde her iki gruba 20'şer hasta alındığında %80 çalışma gücünün sağlandığı görüldü. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kuruldan onay alındı (Ek-1). Hastalara çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı. Araştırma

süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uyuldu.

3.1.1 Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Hasta grubu için:

- 18-45 yaş arasında olmak
- ASAS 2009 kriterlerine göre nr-axSpA tanısı almış olmak

Kontrol grubu için:

- 18-45 yaş arasında olmak
- Mekanik bel ağrısına sahip olmak

3.1.2 Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

Tüm katılımcılar için

- Değerlendirilecek bölgelerden geçirilmiş travma bulunması
- Değerlendirilecek bölgelerde enfeksiyon varlığı

Nr-axSpA grubu için:

- Başka bir romatizmal hastalığa sahip olmak

Kontrol grubu için:

- İnflamatuar bel ağrısına sahip olmak
- Herhangi bir romatizmal hastalık tanısı almış olmak

3.2 Klinik ve Demografik Değerlendirme

Hastaların klinik ve demografik değerlendirmesi sonografik bulgulara kör 1. klinisyen tarafından yapıldı. Tüm hastalara yaş, boy, ağırlık, medeni durum, eğitim durumu ve mesleklerini içeren bir form doldurduldu. ASAS inflamatuar bel ağrısı kriterleri sorgulandı. Hastaların rutin değerlendirilmesinde kullanılan ESH ve CRP değerleri ile HLA-B27 sonuçları kaydedildi. Fizik muayene ile lomber eklem hareket açıklıkları

değerlendirildi. Sakroiliak eklemleri değerlendirmek için FABERE, FADIR, sakroiliak kompresyon testleri yapıldı. Schober, modifiye Schober, el zemin mesafesi, göğüs ekspansiyonu ölçüldü. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) hesaplamada da kullanılan tragus-duvar, lomber fleksiyon, lomber lateral fleksiyon, servikal rotasyon, intermalleolar mesafe ölçümleri yapıldı. Entezit değerlendirmesi için Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu Entezit İndeksi (SPARCC) kullanıldı. Buna göre bilateral olarak supraspinatus tendonu humerusa yapışma noktasında, ortak fleksör tendon humerus medial epikondil yapışma noktasında, ortak ekstansör tendon humerus lateral epikondil yapışma noktasında, kuadriseps patella superioruna yapışma noktasında, patellar ligaman patella proksimal ve distaline yapışma noktasında, aşil ve plantar fasya kalkaneusa yapışma noktasında palpasyon ile muayene edildi. Bu 16 noktadan hassas olanlar kaydedildi.

3.3 Hastalık Aktivitesi Değerlendirme

Yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet ve sabah tutukluğunu sorgulayan 6 sorudan oluşan bir skala olan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) ve bel ağrısı, sabah tutukluğu süresi, hastanın global hastalık değerlendirmesi, periferik eklem ağrı/şişliği ve CRP ile değerlendirilen ASDAS-CRP kullanıldı.

3.4 Fonksiyonel Durum Değerlendirme

On cm'lik görsel analog skalalar ile cevap verilen 10 sorudan oluşan Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı.

3.5 Radyolojik Değerlendirme

2 yönlü lomber grafi, ön arka pelvis grafisi ve sakroiliak MRG değerlendirildi. İki yönlü lomber grafide sindesmofit, ligamanlarda kalsifikasyon varlığı değerlendirildi. Ön arka pelvis grafisinde sakroileit varlığı değerlendirildi. Bu noktada erozyonlar, skleroz ve ankiloz varlığına bakıldı. Modifiye New York kriterlerine göre sakroiliak grafi değerlendirmesinde evre 0 ve evre 1 olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Manyetik rezonans görüntülemede aktif sakroileit varlığı için aktif inflamatuar lezyonlar (kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit, kapsülit) ve yapısal değişiklikler (subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ deposizyonu, ankiloz) incelendi. Buna göre subkondral, periartiküler yerleşimli kemik iliği ödemi aktif sakroileit tanısı için esas alındı. Aktif sakroileit için bir kesitte birden fazla sinyal var ise tek kesit yeterli iken tek bir sinyal var ise ardışık 2 kesit gerekliliği esas alındı. Bu bilgiler ışığında MRG değerlendirilerek aktif sakroileiti olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.6 Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografik değerlendirme ise klinik verilere kör 2. klinisyen tarafından yapıldı. Esaote Mylab 60 cihazı 6-18 mHz lineer prob ile yapılan değerlendirmelerde B modu ve power Doppler teknikleri kullanıldı. Gain, frekans ve derinlik ayarları tüm hastalarda sabitlendi. Power Doppler incelemesi 8,3 MHz frekansta, 2,5 kHz pulse repetition frekansı (PRF) ve % 56'lık gain ayarları ile gerçekleştirildi.

Her iki ekstremitede 9'ar entezis bölgesi olmak üzere toplam 18 bölgede incelemeler yapıldı. Bilateral alt ekstremitede kuadriseps tendonu, patellar tendonun proksimal ve distal yapışma bölgeleri, aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgeleri ile tibialis anterior tendonu yapışma bölgesi, bilateral üst ekstremitde ise triseps tendonu yapışma bölgesi, lateral ve medial epikondil değerlendirildi.

Tüm değerlendirmeler hem transvers, hem de longitudinal olmak üzere ortogonal olarak yapıldı. Ultrasonografik incelemeye üst ekstremiteden başlandı. Hasta oturur pozisyonda iken triseps tendonunun olekranona yapışma bölgesini değerlendirmek için hastanın omuzu iç rotasyona dirseği 90° fleksiyona getirildi va hasta ellerini dizleri üzerindeki bir yastığa sabitledi (Resim 4a). Ortak fleksör ve ortak ekstansör tendonların yapışma bölgesi incelemesi için hasta dirseğini 90° fleksiyona getirdi ve supin pozisyonda yastık üzerine sabitledi (Resim 4b ve 4c). Sonrasında sırt üstü yatması istenen hastanın dizleri 60° fleksiyona getirildi ve ayak tabanları muayene masası üzerine sabitlendi. Bu pozisyonda hastanın kuadriseps tendonu distal yapışma bölgesinde, patellar tendon proksimal ve distal yapışma bölgelerinde, tibialis anterior tendonu distal yapışma bölgesinde değerlendirildi (Resim 4d ve 4e). Ardından hastadan yüzüstü yatması ve

ayaklarını muayene masasının ucundan aşağı sarkacak şekilde uzatması istendi. Ayak bileği nötral pozisyonda iken aşil ve plantar fasya kalkaneusa yapışma bölgesinde incelendi (Resim 4f).



Resim 4- Ultrasonografik değerlendirmelerde hasta pozisyonu
a-triseps tendonu için, b- ortak fleksör tendon için, c- ortak ekstansör tendon için, e- kuadriseps ve patellar tendon için, f- aşil ve plantar fasya için

Ultrasonografi ile entezis bölgesinde tespit edilen anormal hipoekoik yapı (fibriler yapının kaybı), tendon veya ligamanın kemiğe yapışma bölgesinde kalınlaşma, kalsifikasyon, Doppler sinyali verme durumu, kemik değişiklikler (erozyon, kortikal düzensizlik ve entezofit) ve bursit varlığı incelendi. Bunlardan herhangi birinin bulunması durumunda o bölgede entezit var olarak kabul edildi. Kuadriseps tendonunda 6,1 mm, patellar tendon proksimal ve distal yapışma bölgelerinde 4 mm, aşil tendonunda 5,29 mm, plantar fasyada 4,4 mm, triseps tendonunda 4,3 mm üzeri ölçümler kalınlık artışı olarak değerlendirildi. Tendon kalınlık ölçümleri hem transvers, hem de longitudinal planda yapıldı. Tüm değerlendirmeler sonrasında GUESS, MASEI skorları hesaplandı ve bulgular D'Agostino sistemi ile evrelendi.

Gözlemci içi güvenirlik değerlendirmesi için ultrasonografik değerlendirmeyi yapan klinisyen farklı bir günde rastgele seçilen 10 hastada incelemeleri tekrarladı. Gözlemciler arası güvenirlik için ise rastgele seçilmiş 10 hastaya farklı bir klinisyen (1. Klinisyen) tarafından farklı bir günde ultrasonografik değerlendirme yapıldı.

3.7 İstatistiksel Analiz

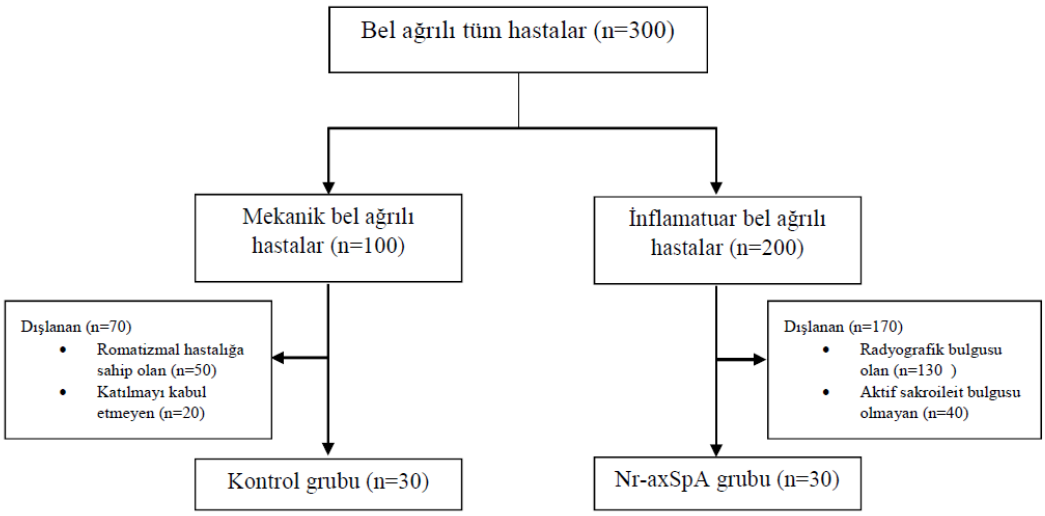
Çalışmada elde edilen bulguları değerlendirirken istatistiksel analizler için SPSS 22.00 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verilerini değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel methodların (frekans, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogrov-Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşlaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Hastalık özellikleri ile ölçümler arası karşılaştırmalarda Pearson korelasyon analizi kullanıdı. Tanı testlerinde kestirim değerini (cut-off) belirlemek üzere Roc eğrisi (RocCurve) analizi kullanıldı. Kestirim değerine göre duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. Güvenirlik için gözlemci içi ve gözlemciler arası korelasyon katsayıları hesaplandı.

Sonuçlar %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 45 yıl arasında değişen, 30 non-radyografik SpA tanılı, 30 mekanik bel ağrısı tanılı hasta alındı. Çalışmanın konsort diagramı şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9- Çalışmanın konsort diagramı

4.1 Demografik Özellikler

Non-radyografik SpA hastalarının yaş ortalamaları 31,7±5,6, mekanik bel ağrılı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,9±7,4 idi. Gruplara göre olguların yaş, boy, kilo ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında ki kare testi ile cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8- Sosyodemografik özellikler

	Nr-axSpA (n=30)		Kontrol (n=30)		t	p
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Yaş[1]	31,73	5,68	30,90	7,41	0,489	0,627
Boy[1]	169,70	8,28	167,07	8,68	1,202	0,234
Kilo[1]	71,93	11,16	67,47	13,16	1,417	0,162
VKİ[1]	24,93	3,10	24,13	4,07	0,847	0,401

		Nr-axSpA (n=30)		Kontrol (n=30)		p
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet[2]	Kadın	15	50,0	15	50,0	-
	Erkek	15	50,0	15	50,0	
Eğitim[2]	İlk-ortaokul	11	36,7	12	40,0	X^2=1,371
	Lise	13	43,3	9	30,0	p=0,504
	Yüksekokul-üniversite	6	20,0	9	30,0	
Meslek[2]	Çalışmıyor	10	33,3	2	6,7	X^2=6,736
	İşçi	9	30,0	12	40,0	p=0,081
	Memur	3	10,0	5	16,7	
	Diğer	8	26,7	11	36,7	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi 1Bağımsız gruplarda t testi 2Ki-kare test

4.2 Klinik Özellikler

Hastaların klinik özellikleri ve muayene bulguları tablo 9'da özetlenmiştir. Göğüs ekspansiyonu ölçümü nr-axSpA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Yine BASMI skoru ve SPARCC skoru da nr-axSpA grubunda kontrole göre daha yüksek saptandı ve bu farklar da anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9- Klinik özellikler

	Nr-axSpA (n=30)		Kontrol (n=30)		t	p
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Semptom süresi	13,670	16,268	16,000	16,563	-0,550	0,584
SPARCC	3,500	1,635	1,370	1,790	4,819	**0,000**
Schober (cm)	5,473	1,016	5,433	0,792	0,170	0,866
Mod. Schober (cm)	21,950	1,248	21,700	0,997	0,857	0,395
El-zemin mesafesi (cm)	6,070	7,943	5,430	7,128	0,325	0,746
Göğüs ekspansiyonu (cm)	5,670	1,061	6,500	1,114	-2,966	**0,004**
BASMI	5,930	0,691	5,170	0,379	5,325	**0,000**

SPARCC: Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu Entezit İndeksi Bağımsız gruplarda t testi
BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

Non-radyografik aksiyel SpA grubu kendi içinde değerlendirildiğinde laboratuvar değerleri, hastalık aktivitesi (ASDAS-CRP ve BASDAI), fonksiyonel değerlendirme (BASFI) sonuçları tablo 10 ve 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10- Non-radyografik aksiyel SpA hastalarında laboratuvar bulguları

		Frekans(n)	**Yüzde (%)**
CRP	Negatif	21	70,0
	Pozitif	9	30,0
HLA-B27	Negatif	17	56,66
	Pozitif	13	43,33
ASDAS-CRP	Orta (1,3≤ - <2,1)	6	20,0
	Yüksek Hastalık (2,1≤ - ≤3,5)	22	73,3
	Çok Yüksek Hastalık (>3,5)	2	6,7
	Toplam	30	100,0

Tablo 11- Hastalık aktivite ve fonksiyonellik indeksleri

	n	Ort	Ss	Min.	Max.
BASDAI	30	4,541	1,751	1,640	9,000
BASFI	30	2,967	2,516	0,000	8,010
ASDAS-CRP	30	2,650	0,462	2,000	4,000

4.3 Ultrasonografik Özellikler

4.3.1 Ultrasonografik özelliklerin değerlendirilmesi

Non-radyografik aksiyel SpA ve mekanik bel ağrılı kontrol grubundaki tüm katılımcılarda değerlendirilen 1080 entezis bölgesinde (18 bölge*30 nr-axSpA ve 18 bölge*30 kontrol) tespit edilen bulguların dağılımı tablo 12'de sunulmuştur. İki grup karşılaştırıldığında nr-axSpA grubunda en çok saptanan sonografik özellikler sırası ile erozyon, hipoekojenisite ve kalınlık artışıdır. Kontrol grubunda da bu özelliklere rastlanabilmekte ancak görülme oranlarının SpA grubuna göre (yüzde olarak) çok daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. Nr-axSpA grubunda entezit tanısında önemli olabilecek bulgulardan kalsifikasyon, bursit ve power Doppler sinyali varlığına yukarıda bahsedilen özelliklere göre daha nadir olarak rastlanmaktadır.

Tablo 12- Ultrasonografik değerlendirme ile tespit edilen bulgular

	Nr-axSpA		**Kontrol**	
	Var (n)	(%)	Var (n)	%
Kalınlık artışı olması	54/540	10	8/540	1,4
Erozyon olması	71/540	13,1	19/540	3,5
Hipoekojenisite olması	55/540	10,1	12/540	2,2
Entezofit varlığı	7/540	1,2	1/540	0,1
Kalsifikasyon varlğı	4/540	0,7	0/540	0,0
Bursit varlığı	11/540	2	1/540	0,1
Power Doppler sinyali varlığı	6/540	1,1	0/540	0,0

Değerlendirilen 18 bölgeden en az birinde entezit saptanma durumuna bakıldığında 30 nr-axSpA'lı hastanın 29'unda en az bir entezit var iken mekanik bel ağrılı kontrol grubunda ise 12 hastada mevcuttu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Non-radyografik aksiyel spondiloartropati tanılı hastalar incelendiğinde bu hastaların değerlendirilen 18 entezis bölgesinde, entezit saptanma ortancası 5'di. Bu sayı mekanik bel ağrılı hastalarda 0'dı ($p<0,05$) (tablo 13). Diğer bir ifade ile nr-axSpA'lı hastalarda entezit olduğunda birden fazla seviyede görülmektedir.

Tablo 13- En az bir entezit saptanma oranları ve saptanan entezit sayıları

	Nr-axSpA		**Kontrol**		**p**
	n=30	**%**	**n=30**	**%**	
En az 1 entezit olan hasta sayısı	29	96,7	12	40	**X^2=21,888** **P^1=0,000**
Entezit olmayan hasta sayısı	1	3,3	18	60	

Saptanan entezit sayısı	**Nr-axSpA**		**Kontrol**		**p**
	Ort (medyan)	**Ss**	**Ort (medyan)**	**Ss**	
	4,970 (5)	2,125	0,970 (0)	1,542	**t=8,344** **p^2=0,000**

1Ki-kare test 2Bağımsız gruplarda t testi

Bölgelere göre değerlendirme yapıldığında; aşil, plantar fasya, distal patellar, proksimal patellar, kuadriseps, triseps ve ortak ekstansör tendonların yapışma bölgesinde nr-axSpA grubu lehine anlamlı fark mevcut ($p<0,05$) iken tibialis anterior ve ortak fleksör tendonların yapışma bölgesinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). En fazla entezit saptanan bölgeler ise patellar tendon proksimal ve distal yapışma yeri, aşil ve plantar fasyadır (Tablo 14).

Tablo 14- Değerlendirilen bölgelerde entezit sıklığının karşılaştırılması

		Nr-axSpA (n=60)		Kontrol (n=60)		p
		n	%	n	%	
Aşil[1]	Var	24	40,0	4	6,7	**X^2=18,634**
	Yok	36	60,0	34	93,3	**p^1=0,000**
Plantar fasya[1]	Var	21	35	6	10	**X^2=10,753**
	Yok	39	65	54	90	**p^1=0,001**
Patellar tendon-distal[1]	Var	31	51,7	13	21,7	**X^2=11,627**
	Yok	29	48,3	47	78,3	**p^1=0,001**
Patellar tendon-proksimal[1]	Var	27	45,0	5	8,3	**X^2=20,625**
	Yok	33	55,0	55	91,7	**p^1=0,000**
Kuadriseps[1]	Var	21	35,0	2	3,3	**X^2=19,417**
	Yok	39	65,0	58	96,7	**p^1=0,000**
Tibialis anterior[2]	Var	2	3,3	0	0	X^2=2,034
	Yok	58	96,7	60	100	p^2=0,496
Triseps[1]	Var	10	16,7	0	0	**X^2=10,909**
	Yok	50	83,3	60	100	**p^1=0,001**
Ortak fleksör tendon[2]	Var	2	3,3	0	0	X^2=2,034
	Yok	58	96,7	60	100	p^2=0,496
Ortak ekstansör tendon[1]	Var	12	20	0	0	**X^2=13,333**
	Yok	48	80	60	100	**p=0,000**

1Ki-kare test 2Fisher's exact test

4.3.2 Ultrasonografik skor değerlendirmeleri

Çalışmamızın bir diğer amacı değişik sonografik skorlama sistemlerinin kullanılabilirliğini değerlendirmekti. Bu noktada yapılan değerlendirmelerde; GUESS skorlama sistemi için incelenen tüm bölgelerin skorları ve toplam skor nr-axSpA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15- GUESS skorlarının karşılaştırılması

	Nr-axSpA (n=60)		Kontrol (n=60)		t	p*
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Aşil	0,900	1,062	0,130	0,346	3,760	**0,001**
Plantar fasya	0,700	0,794	0,130	0,346	3,583	**0,001**
Patellar tendon - distal	1,070	1,081	0,470	0,819	2,423	**0,019**
Patellar tendon - proksimal	1,000	1,050	0,170	0,531	3,878	**0,000**
Kuadriseps	0,870	1,137	0,070	0,254	3,762	**0,001**
Total	4,500	2,286	0,970	1,586	6,956	**0,000**

*Bağımsız gruplarda t testi

MASEI skoru ile değerlendirmede sadece patellar tendon distalinde anlamlı fark bulunmadı ancak bu skor da kontrol grubunun skorundan yüksekti. Diğer tüm bölgelerin kendi skorları da total skor da kontrol grubuna göre nr-axSpA grubunda yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (tablo 16).

Tablo 16- MASEI skorlarının karşılaştırılması

	Nr-axSpA (n=60)		Kontrol (n=60)		t	p*
	Ort	**Ss**	**Ort**	**Ss**		
Aşil	2,230	2,775	0,330	1,028	3,516	**0,001**
Plantar fasya	2,070	2,303	0,430	1,135	3,484	**0,001**
Patellar tendon- distal	2,330	2,832	1,300	2,136	1,595	0,116
Patellar tendon - proksimal	1,670	1,807	0,070	0,365	4,754	**0,000**
Kuadriseps	1,600	2,078	0,200	0,761	3,465	**0,001**
Triseps	0,600	1,354	0,000	0,000	2,426	**0,022**
Total	10,570	5,544	2,330	3,387	6,941	**0,000**

*Bağımsız gruplarda t testi

D'Agostino evreleme sistemi ile değerlendirildiğinde ise aşil, plantar fasya, distal patellar tendon, proksimal patellar tendon, kuadriseps, triseps ve ortak ekstansör tendonlarda SpA lehine anlamlı fark ($p<0,05$) mevcut iken tibialis anterior ve ortak fleksör tendonlarda gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 17).

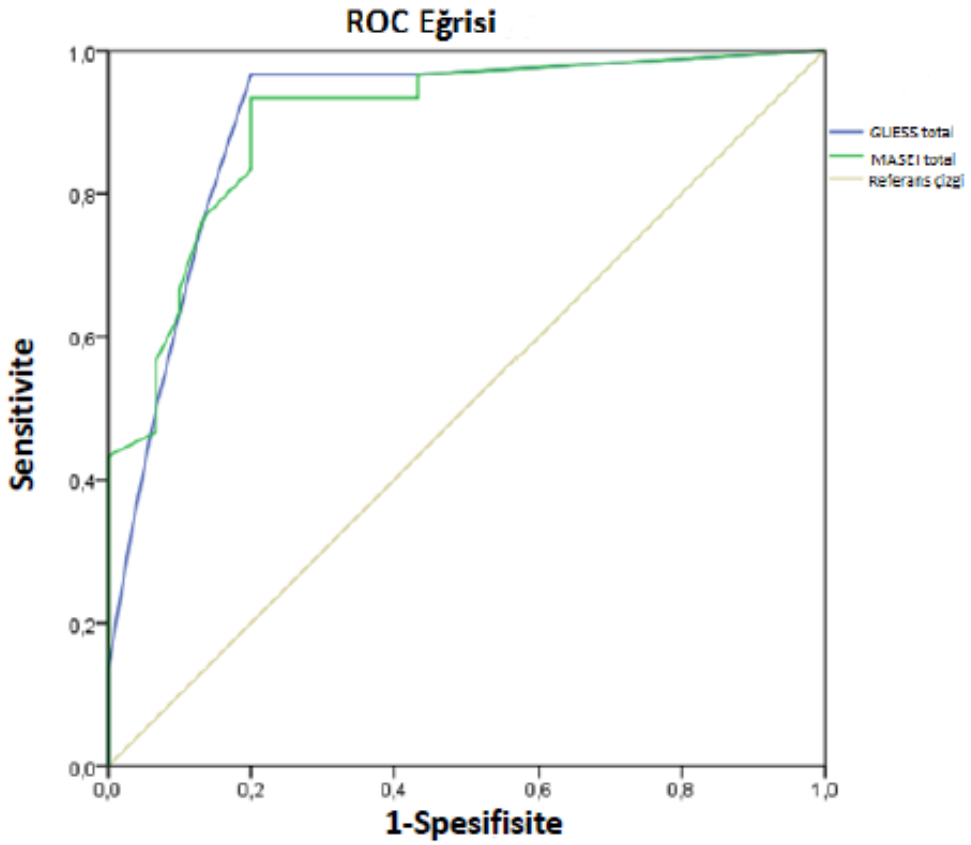
Tablo 17- D'Agostino skorlarının karşılaştırılması

		Nr-axSpA (n=60)		Kontrol (n=60)		p
		n	**%**	**n**	**%**	
Aşil	0	36	60	56	93,3	**X^2=19,395**
	1	1	1,7	0	0	**p=0,000**
	2b	6	10	0	0	
	3b	17	28,3	4	6,7	
Plantar fasya	0	38	63,3	55	91,7	**X^2=13,812**
	2b	9	15	2	3,3	**p=0,001**
	3b	13	21,7	3	5	
Patellar tendon-distal	0	30	50	47	78,3	**X^2=11,439**
	2b	12	20	3	5	**p=0,003**
	3b	18	30	10	16,7	
Patellar tendon-proksimal	0	31	51,7	57	95	**X^2=28,949**
	1	2	3,3	0	0	**p=0,000**
	2b	21	35	2	3,3	
	3b	6	10	1	1,7	
Kuadriseps	0	40	66,7	58	96,7	**X^2=18,247**
	2b	4	6,7	0	0	**p=0,000**
	3a	1	1,7	0	0	
	3b	15	25	2	3,3	
Tibialis anterior	0	58	96,7	60	100	X^2=2,034
	1	1	1,7	0	0	p=0,362
	3b	1	1,7	0	0	
Triseps	0	53	88,3	60	100	**X^2=7,434**
	2b	3	5	0	0	**p=0,024**
	3b	4	6,7	0	0	
Ortak fleksör tendon	0	58	96,7	60	100	X^2=2,034
	1	1	1,7	0	0	p=0,362
	2b	1	1,7	0	0	
Ortak ekstansör tendon	0	49	81,7	60	100	**X^2=12,110**
	2a	2	3,3	0	0	**p=0,007**
	2b	3	5	0	0	
	3b	6	10	0	0	

*Ki-kare testi

4.3.3 Ultrasonografik skorlama sistemlerinin sensitivite ve spesifisiteleri

D'Agostino skorlama sisteminin kategorik veri vermesi nedeni ile bu sistem için ROC eğrisi çizilmemiştir. Nicel veri sunan GUESS ve MASEI toplam skorları için ROC eğrileri çizilmiştir (Şekil 10).



Test Değişkeni	Alan	Standart Hata	p	Asemptomatik aralığı	%95 güven
				Alt Sınır	Üst Sınır
GUESS total	0,904	0,042	0,000	0,823	0,986
MASEI total	0,902	0,040	0,000	0,824	0,980

Şekil 10- GUESS ve MASEI toplam skorları için ROC eğrisi

Eğri altında kalan alanlara göre GUESS toplam skor için kestirim değeri 1,5 MASEI toplam skoru için kestirim değeri 3,5 olarak belirlendiğinde sensitiviteleri sırası ile %96,7 ve % 93,3 iken spesifisiteleri her iki yöntemde de %80 olarak saptanmıştır (Tablo 18 ve 19).

Tablo 18- GUESS toplam skoru için kestirim değerlerine göre sensitivite ve spesifisite değerleri

Test edilen değişken	Eşit veya büyük ise pozitif[a]	Sensitivite	1 – Spesifite
GUESS total	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,967	,433
	1,5000	,967	,200
	2,5000	,767	,133
	3,5000	,633	,100
	4,5000	,500	,067
	5,5000	,333	,033
	6,5000	,133	,000
	7,5000	,100	,000
	8,5000	,067	,000
	9,5000	,033	,000
	11,0000	,000	,000

a. En küçük kestirim değeri; gözlenen minimum test değeri- 1, en büyük kestirim değeri; gözlenen maksimum test değeri +1'dir. Diğer tüm kestirim değerleri ardışık sıralı test değerlerinin ortalamasıdır.

Tablo 19- MASEI toplam skoru için kestirim değerlerine göre sensitivite ve spesifite değerleri

Test edilen değişken	Eşit veya büyük ise pozitif[a]	Sensitivite	1 – Spesifite
MASEI total	-1,0000	1,000	1,000
	1,0000	,967	,433
	2,5000	,933	,433
	3,5000	,933	,200
	4,5000	,833	,200
	5,5000	,800	,167
	6,5000	,767	,133
	7,5000	,667	,100
	8,5000	,633	,100
	9,5000	,567	,067
	10,5000	,467	,067
	11,5000	,433	,000
	12,5000	,367	,000
	13,5000	,333	,000
	14,5000	,233	,000
	16,5000	,133	,000
	18,5000	,100	,000
	19,5000	,067	,000
	21,5000	,033	,000
	24,0000	,000	,000

a. En küçük kestirim değeri; gözlenen minimum test değeri- 1, en büyük kestirim değeri; gözlenen maksimum test değeri +1'dir. Diğer tüm kestirim değerleri ardışık sıralı test değerlerinin ortalamasıdır.

Diğer bir ifade ile yukarıdaki kestirim değerleri kullanıldığında nr-axSpA grubunda GUESS toplam skoru ile yalnızca 1, MASEI toplam skoru ile yalnızca 2 hastaya

tanı konulamadı. Mekanik bel ağrılı kontrol grubunda ise her iki yöntemle 6 hastaya yanlış tanı konulmaktadır (Tablo 20).

Tablo 20- Kestirim değerlerine göre tanı alma oranları

		Nr-axSpA		**Kontrol**	
		n	%	n	%
GUESS toplam skoru	<1,5	1	3,3	24	80
	≥1,5	29	96,7	6	20
MASEI toplam skoru	<3,5	2	6,7	24	80
	≥3,5	28	93,3	6	20

Çalışmanın sonuçlarına göre bel ağrılı bir hasta başvurduğunda GUESS skoru 6,5 üzerinde olur ise spondiloartropati tanısı alma ihtimali %100'dür (Tablo 18). MASEI skoru için bu değer tablo 19'a göre 11,5 ve üzeridir.

D'Agostino skorlama yöntemi bir evreleme sistemidir. Bu sistem ise esasen ultrasonografik bulguların sınıflandırılmasına dayanmaktadır. Nr-axSpA grubunda değerlendirilen 30 hastada incelenen 540 bölgeden yalnızca 8'inde vaskülarizasyon bulgusu (evre 1, evre 2a ve evre 3a) gözlendiği dikkati çekmektedir. Bu sayı mekanik bel ağrılı kontrol grubunda sıfırdır. D'Agostino skorlama sisteminde diğer skorlama sistemlerinden farklı olarak tibialis anterior, ortak fleksör ve ortak ekstansör tendonlar incelenmiştir. Ancak tibialis anterior ve ortak fleksör tendonlar için iki grup arası fark saptanmamıştır.

4.3.4 Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenirlik

Gözlemci içi güvenirlik için rastgele seçilen 10 nr-axSpA'lı hastalarda farklı zamanda aynı klinisyen tarafından yapılan değerlendirmelerin sonucu ve korelasyon katsayıları tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21- Gözlemci içi güvenirlik analizi sonuçları

	İlk ölçümler n=10 (Ort±SS)	İkinci ölçümler n=10 (Ort±SS)	ICC (alt sınır-üst sınır)
GUESS total	5,00±2,70	4,60±2,41	0,981 (0,924-0,995)
MASEI total	11,00±4,34	10,20±4,02	0,975 (0,898-0,994)

Gözlemciler arası güvenirlik için rastgele seçilen 10 nr-axSpA'lı hastalarda diğer klinisyen (1. klinisyen- İY) tarafından yapılan değerlendirmelerin sonucu ve korelasyon katsayıları tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22- Gözlemciler arası güvenirlik analizi sonuçları

	İlk ölçümler n=10 (Ort±SS)	Diğer klinisyenin ölçümleri n=10 (Ort±SS)	ICC (alt sınır-üst sınır)
GUESS total	5,00±2,70	4,20±2,20	0,964 (0,885-0,991)
MASEI total	11,00±4,34	9,80±4,10	0,962 (0,847-0,991)

4.4 Ultrasonografik Bulgular ile Klinik Bulguların Korelasyonu

Spondiloartropati grubundaki hastalar için GUESS total ve MASEI total skorları ile hastalık süresi, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-CRP skorları, HLA-B27 varlığı ve göğüs ekspansiyonu ölçümleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. MASEI ile ASDAS-CRP arasında korelasyon mevcuttur ancak bu korelasyon zayıftır. MASEI toplam skoru ile GUESS toplam skoru arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Diğer korelasyonlar anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23- GUESS total ve MASEI total ile klinik veriler arası korelasyon analizi sonuçları

	GUESS total		
	n	**r**	**p**
Hastalık süresi	30	0,203	0,282
BASDAI	30	0,127	0,502
BASFI	30	-,010	0,957
BASMI	30	0,196	0,298
ASDAS-CRP	30	0,325	0,080
SPARCC	30	0,291	0,119
HLA-B27	30	-,046	0,809
Göğüs ekspansiyonu	30	-,128	0,500
MASEI total	30	**0,693**	**0,000***
	MASEI total		
	n	**r**	**p**
Hastalık süresi	30	0,138	0,466
BASDAI	30	0,281	0,132
BASFI	30	0,076	0,690
BASMI	30	0,298	0,110
ASDAS-CRP	30	**0,376**	**0,041****
SPARCC	30	0,329	0,076
HLA-B27	30	-,155	0,413
Göğüs ekspansiyonu	30	-,154	0,416
GUESS total	30	**0,693**	**0,000***

Pearson testi *0,01 düzeyinde ** 0,05 düzeyinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Spondiloartropatilerin tanı ve sınıflandırılması ile ilgili olarak son yıllarda birçok gelişme yaşanmaktadır. Bu gelişmelerden bir tanesi non-radyografik aksiyel spondiloartropatidir. Non-radyografik aksiyel spondiloartropati kavramı ortaya çıkmadan önce spondiloartropatilerin tanısı için konvansiyonel direk grafide yapısal hasarın gösterilmesi gerekmekte idi. Ancak yapısal hasarın bazı hastalarda oluşması uzun süre gerektirdiğinden hastaların erken dönemde tanı ve tedavileri mümkün olmuyordu. Bu sorunu çözmek için 2009 yılında ASAS tarafından yeni sınıflandırma kriterlerinin tanımlanması hastalığa bakış açısını önemli oranda değiştirdi. 2009 sonrası radyografik olarak hasarı olmayan ancak aktif inflamasyon döneminde olan hastalar tanı alabilir hale geldi.

Mevcut durumda dahi aksiyel spondiloartropatilerde tanısal gecikme olması iyi bilinen bir durumdur. Literatürde ankilozan spondilit için tanısal gecikmenin 6 ile 10 yıl arasında olduğu bildirilmektedir (4). Ülkemizde yapılan TRASD-IP çalışma verilerine göre tanı gecikmesi ortalama 5 yıldır (3). Bizim çalışmamızda tüm inflamatuar bel ağrılı hastalar bu konuda deneyimli bir hekim tarafından başvuru anında değerlendirilmiştir ve hastalarımızın aksiyel SpA olarak kabul edilmesi için mNY kriterleri kullanılmamıştır. ASAS'ın yeni seti kullanıldığında tanısal gecikme ortalaması 13,6 ay olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların erken dönemde 3. basamak sağlık kuruluşuna başvurmalarının bu süreyi kısalttığını düşünmekteyiz.

Non-radyografik aksiyel SpA tanımı ortaya çıktıktan sonra hastalığın özelliklerini klasik radyografik SpA ile karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Burada ilk olarak öne sürülen hipotezlerden bir tanesi nr-axSpA'nın radyografik SpA'nın bir öncül formu olduğudur. Literatür incelendiğinde klinik özellikler için; hastalığın prezentasyon şekli, ortaya çıkma yaşı, HLA-B27 görülme oranı, hastalık aktivitesi ve anti-TNF tedavilere yanıtı ankilozan spondilit ile benzer bulunmuştur. Buna karşın, cinsiyet dağılımının ve CRP değerlerinin AS hastalarından farklı olduğu gösterilmiştir (59). AS hastalarında görülen erkek cinsiyet dominansının ortadan kalktığı, hatta nr-axSpA'nın kadınlarda daha

fazla görüldüğü üzerine çalışmalar mevcuttur. Yine aynı çalışmalarda CRP değerlerinin ortalamalarının ve pozitiflik yüzdelerinin nr-axSpA grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (60, 61). Bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımına baktığımızda K/E oranı 1 olarak bulduk. Nr-axSpA için bu oran literatür ile uyumludur. CRP değerlerine baktığımızda ise nr-axSpA'lı hastaların %30'unda CRP'yi pozitif olarak bulduk. Literatürde ise bu oran 29,8 ve 29,5 bulunmuştur (60, 61). HLA-B27 rastlanma sıklığını ise %43,3 olarak saptadık. HLA-B27 diğer çalışmalarda yaklaşık %80 oranında pozitiftir. Çalışmalar incelendiğinde, MRG'de sakroileit bulunmaksızın HLA-B27 pozitif olan hastaların daha fazla dahil edildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise inflamatuar bel ağrısı olan hastalarda MRG'de aktif sakroileit saptanarak SpA tanısı alan hastalar değerlendirildi. HLA-B27 pozitifliği bu grup hastalarda tanıyı destekleyici ek bir özelliktir. Çalışmamızda HLA-B27 pozitif olup klinik olarak en az 2 SpA klinik özelliklerini taşıyan hasta olmaması HLA-B27 pozitifliğinin çalışmamızda daha düşük oranda görülmesine neden olmuş olabilir.

Non-radyografik SpA'nın aksiyel radyografik SpA'ye bir öncül hastalık olma hipotezi ile ilgili olarak; Almanya'da yapılan SpA ilişkili GESPIC (German Spondyloarthropathy Inception Cohort) çalışmasında nr-axSpA tanılı hastalar ile AS tanılı hastaların klinik özellikleri ve hastalık aktivitelerinin karşılaştırılmıştır (61). Bu çalışmanın devamında ise nr-axSpA hastalarındaki radyografik progresyon değerlendirilmiştir (62). Bu çalışmada nr-axSpA'nın AS'ye progresyon oranı 2 yılda %11,6 olarak bulunmuştur. Başlangıçta yüksek CRP düzeyi, radyografik progresyon için pozitif prediktor olarak değerlendirilmiştir. Yine nr-axSpA'nın AS'ye progresyonunu inceleyen başka bir çalışmada daha uzun süreli takip yapılmıştır. 15 yıllık takipte nr-axSpA'lı hastaların %26'sının AS'ye progrese olduğu gösterilmiştir. Nr-axSpA tanısını görüntüleme koluna göre almış olan hastaların daha sık ve daha hızlı progrese olduğu bulunmuştur (63). Özetle, bu hipotez tam anlamı ile doğrulanmış değildir. Hastaların büyük çoğunluğu non-radyografik kalmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeni ile hastaların takip verileri mevcut değildir. Bu sebeple radyografik progresyon oranı değerlendirilmemiştir.

Spondiloartropati tanı kriterleri ve SpA'lı hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların en çok inflamatuar bel ağrısı ile hekime başvurdukları görülmektedir. Periferik eklem tutulumu, cilt, göz ve barsak gibi sistemik tutulum bulguları olmadığında hastaların tanıları büyük oranda MRG bulguları veya HLA-B27 pozitifliği ile konulmaktadır. Non-radyografik aksiyel SpA'lı hastalarda bu durum tanısal gecikmenin yanı sıra tanısal karmaşaya da yol açabilmektedir.

Kas iskelet sistemi ultrasonografisi, geçtiğimiz 20 yıl içerisinde romatoloji alanında önemli değişikliklere neden olmuştur. Örneğin, romatoid artritte 2010 ACR sınıflandırma kriterlerinde artrit kavramından eklem tutulumu kavramına bir geçiş söz konusudur. Tutulan eklem sayısı ultrasonografi ile arttırılabilmekte ve hastalara daha erken tanı konulması sağlanmaktadır (64). Romatoid artritte ultrasonografi aynı zamanda izlemde de kullanılmakta ve hastalık aktivitesini yansıtmaktadır. Benzer olarak ultrasonografi, polimiyaljia romatika ve kristal artropatilerinde tanısal önemini arttırmıştır. Her iki hastalığın sınıflandırma kriterlerinde artık USG yer almaktadır (65, 66).

Spondiloartropatilerde USG kullanımı ise yukarıda bahsedilen hastalıklardan daha geride kalmıştır. Özellikle periferik eklem tutulumu ön planda ise ultrasonografik bulgular zengin iken aksiyel tutulumda kavramlar ve gereklilikler net değildir. EULAR'ın SpA'da görüntüleme ile ilgili önerilerinde; USG'nin enteziti göstermede ve tanıyı desteklemede kullanılabileceği söylenmektedir. USG aynı zamanda artrit, tenosinovit ve bursiti de gösterebilmektedir (67). Aksiyel SpA'da USG'nin sakroileiti göstermekle ilgili kısıtlı sayıda çalışması mevcuttur. Bu çalışmalara göre USG sakroileiti MRG kadar gösterebilmektedir ancak günlük uygulama ve öneriler farklıdır (47). EULAR sakroiliette MRG kullanımını önermektedir (67). Aksiyel SpA'da çalışmalar esas olarak entezitin değerlendirilmesine yöneliktir. OMERACT tarafından entezopati kavramının sonografik tanımı 2005 yılında yapılmıştır (38). Ancak ultrasonografinin değeri, hangi yapıların değerlendirileceği, değerlendirmede hangi kriterlerin kullanılacağı açısından fikir birliği yoktur (37).

Bu bilgiler ışığında literatürde non-radyografik aksiyel SpA'lı hastaları bir kontrol grubu ile karşılaştırarak bu hastalardaki entezit bulgularını tanıya katkısını araştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamız bu açıdan bir ilktir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda tek başına bir skorlama sistemi kullanılmakta iken biz 3 farklı skorlamayı kullanarak hangisinin pratikte daha kullanılabilir olduğunu araştırmak istedik.

Ultrasonografi kullanılarak SpA'lı hastalarda entezitin saptanması ile ilgili ilk çalışmalar ultrasonun klinik muayeneye göre enteziti daha iyi saptadığı üzerinedir (68). Ultrasonografik olarak enteziti değerlendiren ilk skorlama sistemi GUESS'dir (68). Bu sistemde kalınlık artışı, entezofit, erozyon, bursit varlığı değerlendirilmiştir. Bunlardan herhangi bir tanesinde anormallik olması entezit olarak kabul edilmektedir. Sonrasında MASEI ve D'agostino skorlama sistemleri geliştirilmiş ve yukarıdaki bulgulara power Doppler sinyal değerlendirilmesi eklenmiştir (69, 70). D'Agostino skorlama sisteminde yukarıdaki özelliklere göre sonografik evreleme yapılması da söz konusu olmuştur. D'Agostino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SpA'lı hastalar mekanik bel ağrılı ve romatoid artritli hastalar ile karşılaştırılmış ve 164 SpA hastasının %98'inde entezit saptandığı, bu oranın kontrol grubunun toplamında ise %52 olduğu bulunmuştur. Anormal entezis varlığı ortancası SpA hastalarında 7 iken RA ve mekanik bel ağrılı hastalarda 2'dir (69). Bizim çalışmamızda nr-axSpA'lı hastalardan 29'unda (%96,7) entezit var iken kontrol grubundaki mekanik bel ağrılı hastaların 12'sinde (%40) entezit vardı. Ortancalarımız ise nr-axSpA grubunda 5 iken mekanik bel ağrısı grubunda 0 idi. D'Agostino çalışmasında alınan SpA'lı hastalar non-radyografik olmamasına rağmen çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumluydu. Mekanik bel ağrılı hastalarda entezit sonografik olarak saptanabilmekte iken sayı SpA'lı hastalardan daha az olmaktadır. Bu SpA'lı hastaları mekanik bel ağrılı hastalardan ayıran temel özellik olabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada SpA'lı hastalar, sporcular ve sağlıklı bireyler ile MASEI skoru kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre MASEI skoru SpA grubunda 26,3 iken sporcularda 12,2 sağlıklı bireylerde ise 10,4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre MASEI skoru hem sporculardan hem de sağlıklı bireylerden anlalı olarak yüksektir (71). Bizim çalışmamızda ise MASEI skoru ortalaması nr-axSpA grubunda 10,5 iken

kontrol grubunda 2,3 idi. Skorlarımızın literatüre göre daha düşük olması hastaların yeni tanı almış olan nr-axSpA hastalarından seçilmiş olması ile ilişkili olabilir. Bununla beraber bu çalışmada ve benzer çalışmalarda sıklıkla power Doppler sinyali saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda dahi çok az sayıda entezis bölgesinde power Doppler sinyali alınmıştır, mekanik bel ağrılı hastalarda ise hiç alınmamıştır. Bu durum yalnızca hasta seçimi ile ilişkili olmamalıdır. Teknik olarak power doppler sinyalinin elde edilmesi oldukça hassastır. Literatürdeki power doppler ayarları incelediğinde hassasiyetin çok arttırıldığı bu nedenle hareket artefaktının oluşabileceği, inflamasyon nedeni ile değil bölgedeki normal damar yapısının yanlışlıkla inflamasyon olarak değerlendirildiği ve ilgilenilen bölge dışında oluşmuş power Doppler sinyalinin pozitif olarak kabul edilmiş olabilmesi söz konusu olabilir. Biz çalışmamızda sabit power Doppler ayarları kullanarak, incelenen tüm bölgelerde ilgilenilen bölgeyi odağa alarak inceleme yaptık. Bu nedenle mekanik bel ağrılı hastalarda hiç Doppler sinyali artışı saptamaz iken SpA'lı hastalarda literatüre göre daha az sayıda power Doppler sinyali elde ettik. Skorlarımızın literatüre göre daha düşük olmasının altında bu nedenlerin yattığını düşünmekteyiz. Bu düşüncelerimizi Balint ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da doğrulamaktadır (68). Bu çalışmada radyografik SpA'lılar power Doppler sinyali kullanılmayan GUESS skoru ile değerlendirilmiş ve toplam GUESS skoru ortalaması 6,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada alınan hastaların ortalama hastalık süresi 20,8 yıl iken bizim çalışmamızda bu süre 13,6 aydır. Bizim çalışmamızda toplam GUESS skoru ortalaması nr-axSpA grubunda 4,5 iken mekanik bel ağrılı hasta grubunda 0,9'dur.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen 540 entezis bölgesinde en sık karşılaşılan bulgular erozyon, hipoekojenisite ve kalınlık artışıydı. Görülme sıklıkları ise sırasıyla %13, %10,1 ve %10'du. Lanfranchi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada en fazla görülen bulgular; power Doppler sinyali varlığı, kalsifikasyon, tendon yapısında bozulma ve kalınlık artışı olarak bulunmuştur (71). Spadaro ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise en sık görülen bulgular kalsifikasyon, entezofit, tendon kalınlığında artış ve hipoekojenisitedir. Sırası ile görülme sıklıkları %33,7, %31,7, %29,8 ve %26,6'dır (72). Bu çalışmalarda alınan hastalar radyografik sakroileti olan uzun hastalık süresine sahip

iken bizim çalışmamızda alınan hastalar non-radyografik yeni tanı almış hastalardır. Görece daha az görülme sıklıklarının bu farklılıktan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın temel amaçlarından birisi farklı skorlama sistemlerini karşılaştırmaktı. MASEI ve GUESS skorları arasında SpA'yı mekanik bel ağrısından ayırt etme konusunda ve mekanik bel ağrılı hastalarda yanlış pozitif tanı konulması açısından oranlar birbirine benzer olarak bulundu. Bu noktada hastalarımızda power Doppler sinyali pozitifliği oranının düşük olması yine önemli olabilir. Power Doppler sinyali saptandığı zaman MASEI skorunda belirgin artış söz konusudur. Çalışmamızdan çıkan her iki skorun benzer etkinlikte olduğu sonucu, ileri derecede inflamasyon karakteri gösteren hastalar için genellenmemelidir. MASEI skoru power Doppler incelemesi de içerdiğinden daha kapsamlıdır ve GUESS skoruna tercih edilebilir. Ek olarak MASEI skoru ASDAS-CRP parametresi ile koreledir. Diğer bir ifade ile klinik ile daha iyi korele olmaktadır.

Ultrasonografi ile hangi bölgelerin değerlendirileceği de tartışma konusudur. GUESS skorunda incelenen bölgeler; aşil, plantar fasya, patellar tendon proksimal ve distal yapışma bölgeleri ve kuadriseps tendonudur. MASEI skorunda buna ek olarak triseps tendonu incelenmektedir. Ayrıca power Doppler sinyali değerlendirilmektedir. D'Agostino evreleme sisteminde ise MASEI'ye ek olarak büyük trokanter, pubis, tibialis anterior, ortak fleksör ve ortak ekstansör tendonları değerlendirilmekte iken patellar tendonun distal yapışma bölgesi inceleme dışıdır. Çalışmamızda aşil, plantar fasya, tibialis anterior, patellar tendon proksimal ve distal yapışma bölgeleri, kuadriseps, triseps, ortak fleksör ve ortak ekstansör tendonların yapışma bölgeleri incelenmiştir. Büyük trokanter ve pubis bölgelerinin incelenmesi teknik olarak zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle bu bölgeler incelemeye alınmamıştır. Sonuçlarımıza göre; tibialis anterior ve ortak fleksör tendon bölgelerinde entezit bulgusu saptanmamıştır. En sık etkilenen bölgeler ise patellar tendon proksimal ve distali, aşil ve plantar fasyadır. Bu bulgularımız da literatür ile uyumludur (69).

Ultrasonografinin tanının doğrulanması yanı sıra takipte kullanılmasına yönelik çalışmalar da mevcuttur. Wink ve arkadaşlarının çalışmasına göre biyolojik ajan başlanan

hastalarda 6 ay sonra ultrasonografide saptanan lezyonlarında anlamlı bir değişiklik saptanmaz iken Falcao ve arkadaşlarının çalışmasında aşil tendonundaki Doppler sinyali değişikliğinin hastalık aktivitesi ile korele olarak değiştiği bildirilmiştir (73). Power Doppler sinyali varlığının az olarak saptanması nedeni ile ultrasonografiinin takipte kullanılmasının gerçekçi olmadığını düşünmekteyiz.

Ultrasonografinin temel eleştiri noktalarından biri kişiye bağımlı olmasıdır. Sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız gözlemciler arası güvenirlik değerlendirmesinde yüksek korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız için bu endişe yersizdir. Ancak önemli olan nokta klinisyenlerin ultrasonografi eğitimindeki standardizasyon eksikliğidir. Aynı yöntem ve eğitim ile yetişmiş 2 değerlendirici arasında fark çıkmaz iken farklı şekillerde eğitim görmüş araştırmacılarda farklılık görülebilir. Bu durumun tespiti için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız non-radyografik aksiyel spondiloartropati hastalarında entezitin ultrasonografik değerlendirmesini ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasını sağlayan ilk çalışmadır. Bununla beraber 3 farklı sonografik skorlama sistemini karşılaştırmaktadır. Çalışma öncesi örneklem büyüklüğü hesaplanmış ve klinik ile ultrasonografik değerlendirmeyi yapan araştırmacılar körlenmiştir. Gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenirlik hesaplanmıştır.

6. SONUÇLAR

Özetle:

- Non-radyografik aksiyel SpA tanısında ultrasonografik entezit değerlendirmesi tanıyı doğrulayıcı bir yöntemdir.
- Mekanik bel ağrılı hastalarda da entezit saptanabilmektedir ancak entezitin saptandığı bölge sayısı SpA grubuna göre çok azdır.
- GUESS ve MASEI skorları nr-axSpA grubunda mekanik bel ağrısı grubuna göre artmıştır.
- MASEI skoru ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olması, MASEI skorunda power Doppler sinyal değerlendirimesi ve incelemenin üst ekstremiteyi de içermesi nedeni ile MASEI skoru GUESS skoruna göre daha avantajlıdır.
- D'Agostino evrelemesinde incelenen ek bölgelerde anormal bulgu sayısı azdır. Bu evreleme sistemi power Doppler sinyali içeren hastalar üzerinde takipte kullanımı söz konusu olabilir. Ancak bu durum yapılacak çalışmalar ile doğrulanmalıdır.
- Çalışma sonucunda hipotezimiz doğrulanmıştır. Bel ağrısı ile başvuran hastalarda ultrasonografi SpA tanısında destekleyici bir yöntem olarak güvenle kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis & Rheumatism. 2013;65(3):543-51.
2. 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.
3. Bodur H, Ataman Ş, Buğdaycı DS, Rezvani A, Nas K, Uzunca K, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatology international. 2012;32(1):169-76.
4. Nakashima Y, Ohishi M, Okazaki K, Fukushi J-I, Oyamada A, Hara D, et al. Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. Modern Rheumatology. 2016;26(3):421-5.
5. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. The Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
6. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA, et al. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. Arthritis research & therapy. 2011;13(6):1-15.
7. Moll J, Haslock I, Macrae I, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. Medicine. 1974;53(5):343-64.
8. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012;38(3):441-76.
9. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, Inanc M, Carin M, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. Joint Bone Spine. 2008;75(3):299-302.
10. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, Mcguire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis care & research. 2013;65(8):1299-306.
11. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. The American journal of the medical sciences. 2013;345(6):431.
12. Brewerton D, Hart F, Nicholls A, Caffrey M, James D, Sturrock R. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. The Lancet. 1973;301(7809):904-7.
13. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(5):296-304.
14. Consortium A-A-AS. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Nature genetics. 2010;42(2):123-7.
15. Consortium IGoAS. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. Nature genetics. 2013;45(7):730-8.
16. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA–B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(5):1407-11.

17. Madden D, Gorga J, Strominger J, Wiley D. The structure of HLA-B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. Nature. 1991;353(6342):321-5.
18. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. Current rheumatology reports. 2013;15(10):1-6.
19. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA–B* 2705 peptidome. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(2):420-9.
20. Shaw J, Hatano H, Kollnberger S. The biochemistry and immunology of non-canonical forms of HLA-B27. Molecular immunology. 2014;57(1):52-8.
21. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. Prion. 2009;3(1):15-26.
22. Smith JA, Colbert RA. Review: The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(2):231-41.
23. Hermann E, Sucké B, Droste U, zum Büschenfelde KHM. klebsiella pneumoniae-reactive t cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis comparison with hla–b27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid t cell clones. Arthritis & Rheumatism. 1995;38(9):1277-82.
24. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, et al. HLA-B27 and human β2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. PLoS One. 2014;9(8):e105684.
25. Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nature Reviews Rheumatology. 2010;6(7):399-405.
26. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, Zelder C, Gay R, Michel B, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(8):1334-9.
27. Schett G, Zwerina J, David J-P. The role of Wnt proteins in arthritis. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008;4(9):473-80.
28. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nature medicine. 2007;13(2):156-63.
29. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD open. 2015;1(Suppl 1):e000053.
30. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. Jama. 1977;237(24):2613-4.
31. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan M, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Annals of the Rheumatic Diseases. 2004;63(5):535-43.
32. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(2):569-78.
33. 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). Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):784-8.
34. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. The American journal of the medical sciences. 1998;316(4):234-8.
35. Cook J, Purdam C. Is compressive load a factor in the development of tendinopathy? British journal of sports medicine. 2012;46(3):163-8.
36. Balint PV, D'agostino MA. Spondyloarthritis: a journey within and around the joint. Rheumatology. 2012;51(suppl 7):vii13-vii7.
37. D'Agostino MA, Terslev L. Imaging Evaluation of the Entheses: Ultrasonography, MRI, and Scoring of Evaluation. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2016;42(4):679-93.
38. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. The Journal of rheumatology. 2005;32(12):2485-7.
39. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. Current rheumatology reports. 2006;8(5):338-41.
40. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. Current opinion in rheumatology. 2002;14(4):337-41.
41. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(1):65-73.
42. Nabokov A, Shabunin M, Smirnov A. Renal involvement in ankylosing spondyh'tis (Bechterew's disease). Nephrol Dial Transplant. 1996;11:1172-5.
43. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, Perri B, Johnson JP, Weisman MH. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. 2008.
44. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. The Journal of rheumatology. 1999;26(4):966-70.
45. Rudwaleit M, Jurik A-G, Hermann KA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(10):1520-7.
46. Hermann K-GA, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik A-G, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1278-88.
47. Ghosh A, Mondal S, Sinha D, Nag A, Chakraborty S. Ultrasonography as a useful modality for documenting sacroiliitis in radiographically negative inflammatory back pain: a comparative evaluation with MRI. Rheumatology. 2014;53(11):2030-4.
48. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires. 1990;57(2):85-9.

49. Dougados M, Linden SVD, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis & Rheumatism. 1991;34(10):1218-27.
50. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(4):442-52.
51. Braun Jv, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):896-904.
52. Wanders A, Heijde Dvd, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(6):1756-65.
53. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song I-H, Hermann K-G, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Annals of the Rheumatic Diseases. 2015:annrheumdis-2015-207897.
54. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(6):905-8.
55. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis & Rheumatism. 2008;58(5):1324-31.
56. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2534-48.
57. Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(5):817-23.
58. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. The Journal of rheumatology. 1994;21(10):1883-7.
59. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? Arthritis & Rheumatology. 2013;65(3):543-51.
60. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis care & research. 2012;64(9):1415-22.
61. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis & Rheumatism. 2009;60(3):717-27.
62. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(8):1369-74.

63. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. Arthritis & Rheumatology. 2016;68(6):1415-21.
64. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(9):2569-81.
65. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. Annals of the rheumatic diseases. 2013:annrheumdis-2013-204167.
66. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(8):1522-8.
67. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(7):1327-39.
68. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of entheseal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2002;61(10):905-10.
69. 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 & Rheumatology. 2003;48(2):523-33.
70. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(2):169-74.
71. Lanfranchi MA, Leluc O, Tavano A, Wormser C, Morange S, Chagnaud C, et al. Are Ultrasound Findings Similar in Patients with Axial Spondyloarthritis and in Athlete Entheses? J Rheumatol. 2017;44(5):609-12.
72. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford, England). 2011;50(11):2080-6.
73. Falcao S, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Branco J, Mola EM, de Miguel E. Can we use enthesis ultrasound as an outcome measure of disease activity in spondyloarthritis? A study at the Achilles level. Rheumatology. 2015;54(9):1557-62.

8. EKLER

EK-1

ETİK KURUL ONAYI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2015.125	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Non-Radyografik Spondiloartropatili Hastalarda Ultrasonografik Değerlendirme	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. İlker YAĞCI	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukcu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	• Var • Yok	□ Evet • Hayır	

EK-2

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Ad-Soyad: **Tarih:**

Doğum Tarihi-Yaş: **Telefon:**

Cinsiyet:

Medeni Durum:

Boy/Kilo:

Eğitim durumu: 1- İlk-ortaokul 2-Lise 3- Yüksekokul- Üniversite

Meslek: 1- Ev hanımı 2- Öğrenci 3- İşçi 4-Memur 5- Emekli 6-Diğer

Semptom süresi:

Bel Ağrısı: 1- İnflamatuar 2- Mekanik

Sabah Tutukluğu: 1- Yarım saatten fazla 2- Yarım saatten az 3- Yok

Spa Özelliği	**Var**	**Yok**
İnflamatuar Bel Ağrısı		
Artrit		
Entezit		
Üveit		
Daktilit		
Psöriazis		
Chron/Ülseratif Kolit		
NSAİİ iyi yanıt		
Spa aile öyküsü		
HLA- B27		
CRP yüksek		

Fizik Muayene	Sağ	Sol
FABER		
FADIR		
Sİ Kompresyon		
Schober (cm)		
Modifiye Schober (cm)		
Göğüs Ekspansiyonu (cm)		

Labaratuar	
ESR	
CRP	
HLA- B27	

BASMI	1	2	3
Tragus-Duvar Mesafesi	<15cm	15-30cm	>30cm
Lomber Fleksiyon	>4cm	2-4cm	<2cm
Servikal Rotasyon	>70*	20-70*	<20*
Lomber Lateral Fleksiyon	>10cm	5-10 cm	<5 cm
İntermalleolar Mesafe	>100cm	70-100cm	<70 cm
Toplam			

Radyolojik İnceleme	Bulgu	
	Sağ	Sol
AP Pelvis		
Lomber 2 yön x-ray		
Sakoiliak MRG		

SPARCC (Entezit)		Var	Yok
Büyük trokanter	Sağ		
	Sol		
Kuadriseps	Sağ		
	Sol		
Patellar ligaman- proksimal	Sağ		
	Sol		
Patellar ligaman- distal	Sağ		
	Sol		
Aşil	Sağ		
	Sol		
Plantar fasya	Sağ		
	Sol		
Medial epikondil	Sağ		
	Sol		
Lateral epikondil	Sağ		
	Sol		
Supraspinatus	Sağ		
	Sol		

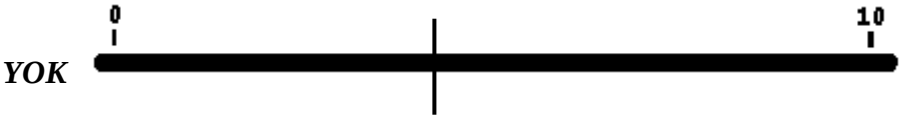
Power Doppler	**Sol**									
	Sağ									
Bursit	**Sol**									
	Sağ									
Kalsifikasyon	**Sol**									
	Sağ									
Entezofit	**Sol**									
	Sağ									
Kemik erozyonu	**Sol**									
	Sağ									
Tendon yapısında	**Sol**									
	Sağ									
Hipoekojenisite	**Sol**									
	Sağ									
Kalınlık	**Sol**									
	Sağ									
Tendon		**Aşil**	**Plantar Fasya**	**Patellar tendon - distal**	**Patellar tendon-proksim**	**Kuadriseps**	**Tibialis Anterior**	**Triseps**	**Ortak Fleksör**	**Ortak Ekstansör**

EK 3

BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

<u>Geçtiğimiz hafta</u> ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



1. **Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?**



2. **Ankilozan spondilite bağlı <u>boyun, sırt, bel veya kalça</u> ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?**



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



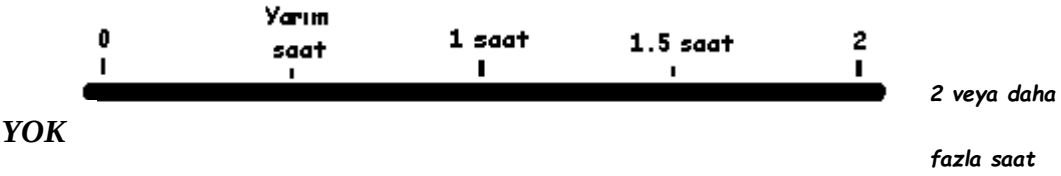
4. **Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?**



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



6. **Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?**



EK 4

BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI)

<u>Geçtiğimiz hafta</u> süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

**** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.**

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



Kolay **Mümkün Değil**

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



Kolay **Mümkün Değil**

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



Kolay **Mümkün Değil**

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



Kolay **Mümkün Değil**

5. **Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak**



Kolay **Mümkün Değil**

6. **Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak**



Kolay **Mümkün Değil**

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



Kolay **Mümkün Değil**

8. **Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak**



Kolay **Mümkün Değil**

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



Kolay **Mümkün Değil**

10. **Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak**



Kolay **Mümkün Değil**