T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI; HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YERLİKAYA

Ankara, 2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI; HASTALIK AKTİVİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YERLİKAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma FİDAN

Ankara, 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman desteğini hissettiğim tez hocam Doç. Dr. Fatma FİDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Akademik kişiliği ile asistanlığım boyunca varlığını hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU'na, insani değerleri ve eğitimci kişiliğiyle her zaman arkamızda olduğunu bildiğim hocam Prof. Dr. Selami AKKUŞ'a, iyi bir hekim olmayı bana öğreten, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleki ve insani olarak örnek aldığım hocam Prof. Dr. Nebahat SEZER'e, kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum, bilimsel ve manevi desteğini her zaman hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Lale AKTEKİN ve Prof. Dr. Müyesser ARAS'a teşekkürlerimi sunarım.

Hem uzmanlık eğitimimde hem de tez çalışma sürecimde değerli yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Berat Meryem ALKAN'a, her zaman yanımızda olduğunu hissettiren Doç. Dr. Fatma Gülçin URAL'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca çok şey paylaştığımız, aynı ortamda çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Ezgi AYDIN ÖZASLAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hiçbir zaman sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, iyi ki varlar dediğim annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve YERLİKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

ÖZET ..... **iv**

SUMMARY ..... **v**

KISALTMALAR ..... **vii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Spondiloartritlerin Genel Özellikleri **3**

2.2. Ankilozan Spondilit **3**

2.2.1. Tanım 3

2.2.2. Tarihçe 3

2.2.3. Tanı ve Sınıflama Kriterleri 4

2.2.4. Epidemiyoloji 10

2.2.5. Etiyoloji ve Patogenez 11

2.2.6. Klinik Bulgular 14

2.2.7. Fizik Muayene Bulguları 17

2.2.8. Klinik Belirtilerin Değerlendirilmesi ve Hasta İzlemi 19

2.2.9. Laboratuvar Bulguları 22

2.2.10. Görüntüleme Bulguları 23

2.2.11. Ayırıcı Tanı 25

2.2.12. Tedavi 26

2.3. Nöropatik Ağrı **31**

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji 31

2.3.2. Etiyoloji 32

2.3.3 Patogenez 33
2.3.4. Nöropatik Ağrı (NA) Kliniği 35
2.3.5. Nöropatik Ağının (NA) Değerlendirilmesi 36
2.3.6. Nöropatik Ağrı (NA) Tedavisi 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 41
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 52
6. KAYNAKLAR 58
7. EKLER 74
EK-1: Vizüel Analog Skala (VAS) 74
EK-2: PainDETECT Nöropatik Ağrı Skalası 75
EK-3: Douleur Neuropathique En 4 Question (DN4) Nöropatik Ağrı Anketi 77
EK-4: Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 78
EK-5: Nottingham Sağlık Profili (NHP) 79
EK-6: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL) 80
EK-7: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) 81
EK-8: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) 82
EK-9: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ) 83

ÖZET

Giriş ve Amaç: AxSpA, kronik bel ağrısının en önemli etiyolojik faktörlerinden olup; omurga ve SİE'leri tutan, ilerleyici omurga kısıtlığına neden olan, inflamatuar tipte nosiseptif ağrı ile karakterize bir hastalıktır. NA ise sıklıkla hastalar tarafından yanıcı, batıcı, zonklayıcı karakterde tariflenen, karıncalanma ve uyuşma hissinin eşlik ettiği ağrı türüdür. Bu çalışmada axSpA hastalarındaki NA sıklığı ile NA varlığının, hastalık aktivite ölçeklerine, fonksiyonel duruma ve yaşam kalitesine etkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ASAS SpA sınıflama kriterlerine göre axSpA tanısı alan 18-65 yaş aralığında 100 hasta (K/E=57/43) ve 40 sağlıklı kontrol (K/E=20/20) alındı. AxSpA tanısı alan hastalar kendi içinde modifiye New York kriterlerini karşılayanlar AS, diğerleri ise nr-axSpA olarak gruplandırıldı. Ağrı ve yorgunluk düzeyi VAS ile, NA painDETECT ve DN4 skalaları ile, hastalık aktivitesi BASDAİ ve ASDAS-CRP ile, fonksiyonel kapasite BASFİ ile, spinal mobilite BASMİ ile, yaşam kalitesi ASQoL, HAQ ve NHP ile değerlendirildi.

Bulgular: İki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı farklılık yoktu. AxSpA grubunda PainDETECT skalasına göre %19 NA olası, DN4 skalasına göre ise %36 NA var olarak saptandı ve bu oranlar sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. NHP ve HAQ açısından her iki grup arasında anlamlı derecede fark vardı. AxSpA grubunda painDETECT ve DN4 skorları; $VAS_{istirahat,}$ $VAS_{hareket,}$ $VAS_{yorgunluk,}$ BASDAİ, ASDAS-CRP ve BASFİ, HAQ, ASQoL, sosyal izolasyon hariç tüm NHP alt bileşenleri ile pozitif korelasyon gösterdi. AS ve nr-axSpA arasında demografik, klinik, yaşam kalitesi ve NA açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sağlıklı insanlara göre AxSpA'lı hastalarda NA daha yüksek oranda görülmektedir. NA varlığı hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve yorgunluk düzeyleri ile ilişkilidir. Bu hastalardaki ağrı şikayetinin nöropatik komponentinin de olabileceği göz önünde bulundurularak planlanan tedavinin daha yararlı olacağı kanaatindeyiz.

SUMMARY

Introduction and Purpose: AxSpA is one of the most important etiologic factors of chronic low back pain, characterized by inflammatory type nociceptive pain involving the spine and sakroiliac joints, causing progressive spine restriction. Neuropathic pain (NP) is a type of pain that is often described by patients as being flammable, stinging, throbbing, accompanied by tingling and numbness. In this study, we aimed to investigate the effect of NP frequency and presence of NP on disease activity scales, functional status and quality of life in axSpA patients.

Materials and Method: The study included 100 patients aged between 18-65 years (F/M=57/43) diagnosed as axSpA according to ASAS SpA classification criteria and 40 healthy controls (F/M=20/20) who were admitted to Ankara Yıldırım Beyazıt University Atatürk Training and Research Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Department outpatient clinic. In the patient group diagnosed with AxSpA, those who met the modified New York criteria were grouped as AS and others as nr-axSpA. Pain and fatigue levels were evaluated by VAS, NP was assessed by painDETECT and DN4 scales, disease activity was assessed by BASDAI and ASDAS-CRP, functional capacity was assessed by BASFI, spinal mobility by BASMI, and quality of life was assessed by ASQoL, HAQ and NHP.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of demographic data. In the AxSpA group, 19% were determined as possible NP according to the PainDETECT scale and 36% as NP according to the DN4 scale, and these rates were significantly higher than the healthy control group. There was a significant difference between the two groups in terms of NHP and HAQ. In the AxSpA group painDETECT and DN4 scores were positively correlated with $VAS_{resting,}$ $VAS_{movement,}$ $VAS_{fatigue}$, BASDAI, ASDAS-CRP and BASFI, HAQ, ASQoL, all NHP subcomponents except social isolation. There was no significant difference between AS and nr-axSpA in terms of demographic, clinical, quality of life and NP.

Conclusion: NP is higher in patients with AxSpA than in healthy people. The presence of NP is associated with disease activity scores, functional status, quality of life and fatigue levels. We think that the planned treatment would be more beneficial considering that the pain in patients may also have neuropathic component.

KISALTMALAR

SpA : Spondiloartrit
AS : Ankilozan Spondilit
PsA : Psöriatik Artrit
ReA : Reaktif Artrit
HLA : Human Leukocyte Antigen
ASAS : Assessment of Spondyloarthritis İnternational Society
AxSpA : Aksiyel Spondiloartrit
Nr-axSpA : Non Radyografik Aksiyel Spondiloartrit
NA : Nöropatik Ağrı
NP : Neuropathic Pain
ILAR : International League Against Rheumatism
RA : Romatoid Artrit
ESSG : European Spondyloarthropathy Study Group
NSAİİ : Non Steroid Antiinflamatuar İlaç
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
CRP : C Reaktif Protein
TNF : Tümör Nekrozis Faktör
KIR3DL2 : Killer İmmunoglobulin-like Receptor
IL : İnterlökin
MHC : Major Histocompatilibity Complex
ERAP1 : Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz1
TGF : Tissue Growth Factor
SİE : Sakroiliak Eklem
IG : İmmunglobulin
DMARD : Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
TDM : Tragus Duvar Mesafesi
İMM : İntermalleolar Mesafe
BASDAİ : Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
VAS : Vizüel Analog Skala
BASFİ : Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
DFİ : Dougados Fonksiyonel İndeksi
BASMİ : Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
ASDAS : Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
ESR : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
MASES : Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skoru
ASQoL : Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği
HAQ : Sağlık Değerlendirme Anketi
BASRİ : Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi
MSASS : Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru
RF : Romatoid Faktör

ANA : Antinükleer Antikor
USG : Ultrasonografi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
STIR : Short Tau İnversion Recovery
DEXA : Dual Enerji X-ray Absorbsiyometre
DİSH : Diffuz İdiopatik Skeletal Hiperostoz
ACR : American College of Rheumatology
EULAR : European League Against Rheumatism
SLZ : Sulfasalazin
IASP : Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği
CGRP : Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
GABA : γ-Amino Bütirik Asit
AMPA : α-Amino 3-Hidroksi-5-Metil-4 İzoksazolepropionik Asit
NMDA : N-Metil-D-Aspartat
LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions
MPQ : McGill Ağrı Anketi
NPSI : Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri
NPS : Nöropatik Ağrı Skalası
TENS : Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TSA : Trisiklik Antidepresanlar
SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SNRI : Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
NHP : Nottingham Sağlık Profili
SF-36 : Kısa Form-36 Anketi
OA : Osteoartrit
MAF : Multidimensional Assessment of Fatigue

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Modifiye New York kriterleri, 1984 4
Tablo 2.2. Amor kriterleri 5
Tablo 2.3. ESSG sınıflama kriterleri 6
Tablo 2.4. ASAS 2009 aksiyel SpA sınıflama kriterleri 7
Tablo 2.5. Aksiyal SpA sınıflama kriterlerindeki değişkenlerin tanımlanması 8
Tablo 2.6. İnflamatuar bel ağrısı kriter setleri 10
Tablo 2.7. ASAS-20 yanıt kriterleri 20
Tablo 2.8. ASAS-40 yanıt kriterleri 21
Tablo 2.9. ASAS 5/6 yanıt kriterleri 21
Tablo 2.10. ASAS parsiyel remisyon kriterleri 21
Tablo 2.11. Sakroileitin radyolojik evrelemesi 23
Tablo 2.12. Nöropatik ağrı nedenleri 32
Tablo 4.1. AxSpA ve sağlıklı kontrollerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı 45
Tablo 4.2. AxSpA grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri 46
Tablo 4.3. AxSpA ve sağlıklı kontrol grubunda NA skorlarının değerlendirilmesi 47
Tablo 4.4. AxSpA ve sağlıklı kontrol grubunda yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması 48
Tablo 4.5. AxSpA hastalarında NA skoru ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki korelasyon 49
Tablo 4.6. AxSpA hastalarında PainDETECT ve DN4 skoru ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyon 50
Tablo 4.7. AS ve nr-axSpA hasta gruplarında demografik, klinik özelliklerin, yaşam kalitesinin ve nöropatik ağrının karşılaştırılması 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. AxSpA evreleri (17) 7

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spondiloartritler (SpA); temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferal ve eklem dışı belirtilerin de görülebildiği bir grup kronik hastalığa verilen isimdir. Ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), inflamatuar bağırsak hastalıklarıyla ilişkili artrit ve sınıflandırılamayan (undiferansiye) spondiloartriti de içeren geniş bir spektrumdur (1, 2). Human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) ile güçlü ilişki gösterirler. Temel olarak aksiyel iskelette inflamasyonla karakterize olup alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, entezit; cilt, göz, bağırsak ve kalp gibi organlarda eklem dışı tutulum bulguları da gözlenebilir (3).

2009 yılında Assessment of Spondyloarthritis İnternational Society (ASAS) grubu tarafından aksiyel spondiloartrit (axSpA) için sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. 45 yaşından önce başlayan ve en az 3 ay süreli inflamatuar bel ağrısı bu sınıflama kriteri için ön koşuldur. Bu ön koşulu sağlayan hastalar; Modifiye New York kriterlerine göre direkt radyografide tanımlanan kesin sakroileit kriterlerini karşılıyorsa klasik AS olarak gruplandırılırken, direkt radyografik değişiklikler olmaksızın manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de aktif inflamasyona ait bulgular görülüyorsa non radyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) olarak değerlendirilir (3).

Aksiyel spondiloartrit (axSpA), toplumda görülen kronik bel ağrısının en önemli etiyolojik faktörlerinden olup; omurga ve sakroiliak eklemleri (SİE) tutan, ilerleyici omurga kısıtlığına neden olan, inflamatuar tipte nosiseptif ağrı ile karakterize bir hastalıktır. Nöropatik ağrı (NA) ise sıklıkla hastalar tarafından yanıcı, batıcı, zonklayıcı karakterde, karıncalanma ve uyuşma hissinin eşlik ettiği ağrı türüdür. Etyolojisinde; santral ve periferik sensitizasyon, inen ağrı yolaklarının yetersiz inhibisyonu ve çeşitli nörotransmitterlerin rol aldığı düşünülmektedir (4). Son yapılan çalışmalarda; birçok romatolojik hastalıkta ağrının nöropatik komponentin de olabileceği bildirilmiştir ancak, NA'nın hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı yeterli değildir (4, 5). Günümüzde yapılan tedaviler öncelikle inflamatuar ağrı temelinde hastalık aktivite parametrelerini ön plana almaktadır. Halbuki ağrının nöropatik

komponenti doğru bir şekilde saptanabilirse tedavi stratejilerinde değişiklik yapılması gerekliliği gündeme gelebilir (4). Bu çalışmada axSpA hastalarındaki NA sıklığı ile NA varlığının, hastalık aktivite ölçeklerine, fonksiyonel duruma ve yaşam kalitesine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spondiloartritlerin Genel Özellikleri

Spondiloartritler; ortak genetik yatkınlığa sahip benzer klinik ve radyolojik özellikler gösteren bir grup heterojen kronik otoimmün hastalığı ifade etmektedir. Bu grup hastalıklar HLA-B27 ile güçlü bir ilişki gösterirler. Prototipi AS olmak üzere, PsA, ReA, inflamatuar bağırsak hastalıklarıyla ilişkili artrit ve sınıflandırılamayan (undiferansiye) spondiloartrit bu gruba dahil hastalıklardır. Temel olarak aksiyel iskelette inflamasyonla karakterize olup alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, entezit; cilt, göz, bağırsak ve kalp gibi organlarda eklem dışı tutulum bulguları da gözlenebilir (3). 2009 yılında ASAS tarafından, SpA sınıflaması yeniden yapılmış olup SpA'lar aksiyel ve periferik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. AxSpA, AS ve nr-axSpA'yı içermektedir (6).

2.2. Ankilozan Spondilit

2.2.1. Tanım

Ankilozan spondilit; Yunanca 'ankylos' (eğilme) ve 'spondylos' (omurga) sözcüklerinden türetilen, etiyolojisi tam bilinmeyen, temel olarak aksiyel iskeleti etkileyip ilerleyici fonksiyonel kısıtlılık oluşturan, sıklıkla genç erişkinlerde ortaya çıkan kronik inflamatuar bir hastalıktır (7).

2.2.2. Tarihçe

İrlandalı bir doktor olan Bernard Connor, AS'nin kabul edilen ilk tanımlamasını 1691 yılında bir iskelet üzerindeki değişiklere göre tanımlamıştır (8). 1841 yılında Brodie; omurgası ankiloze olmuş hastalarda göz inflamasyonunu saptayarak üveitin bir komplikasyon olduğunu saptamıştır (9). İlerleyen yıllarda Bechterew, Strümpell ve Marie tarafından AS vakaları bildirilmiştir. Omurga

radyografisi tekniklerinin de geliştirilmesi ile öncelikle sakroileit Krebs, Scott ve Forestier tarafından; kısa bir süre sonra da sindesmofitler Robert ve Forestier tarafından tanımlanmıştır (10). International League Against Rheumatism (ILAR), 1957 yılında romatoid artritin (RA) tutulum paternine uymayan AS, PsA ve ReA'yı içeren bir grup inflamatuar artriti RA'nın "atipik" formları olarak sınıflandırmıştır (1). 1974 yılında Moll ve arkadaşları, ortak genetik, klinik, radyolojik ve serolojik özellikler gösteren bu hastalık grubu için "seronegatif SpA" kavramını ortaya atmışlardır (11). 1961'de Roma AS tanı kriterleri ve ardından 1966'da New York AS tanı kriterleri geliştirilmiştir (12, 14). 1973 yılında ise Brewerton ve Schlostein tarafından HLA-B27 ile AS arasındaki ilişki gösterilmiştir (10).

2.2.3. Tanı ve Sınıflama Kriterleri

Ankilozan Spondilit sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferasında oluşturulmuştur (13). Bu kriterlere göre SİE radyografi bulgusu olmadan tanı konulabilmekteydi. Ancak ilerleyen zamanlarda bu kriterlerin duyarlılığı düşük bulunduğu için 1966 yılında New York kriterleri geliştirilmiştir (14). Daha sonra 1984 yılında modifiye New York kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2.1.) (15).

Tablo 2.1. Modifiye New York kriterleri, 1984

Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu 2. Lomber omurga hareketlerinin sagital ve frontal planlarda kısıtlılığı 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojk Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroileit 2. Unilateral grade 3-4 sakroileit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri **Olası AS:** Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Modifiye New York kriterlerinin radyografik sakroileit kriterinden dolayı erken inflamatuar hastalık grubunun tanısında gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle AS'nin yanında ilk kez genel bir SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları bir kriter seti oluşturmuşlardır (Tablo 2.2.) (16). Amor kriterlerinin duyarlılığı %85, özgüllüğü ise % 90 olarak bulunmuştur (1). Hemen sonrasında da European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) tarafından yeni bir kriter seti oluşturulmuştur ve çok sayıda referans gösterilmiştir (Tablo 2.3.)(3). ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli faydalardan birisi; SpA için spesifik özellikler taşıyan ancak bir hastalığın tanı kriterlerine uymayan hasta grubunun undiferansiye SpA olarak ilk defa tanımlanmıştır. ESSG kriterlerinin sakroileit olmadan duyarlılığı %77, özgüllüğü %87; sakroileit ile birlikte duyarlılığı %86, özgüllüğü %87 bulunmuştur (3).

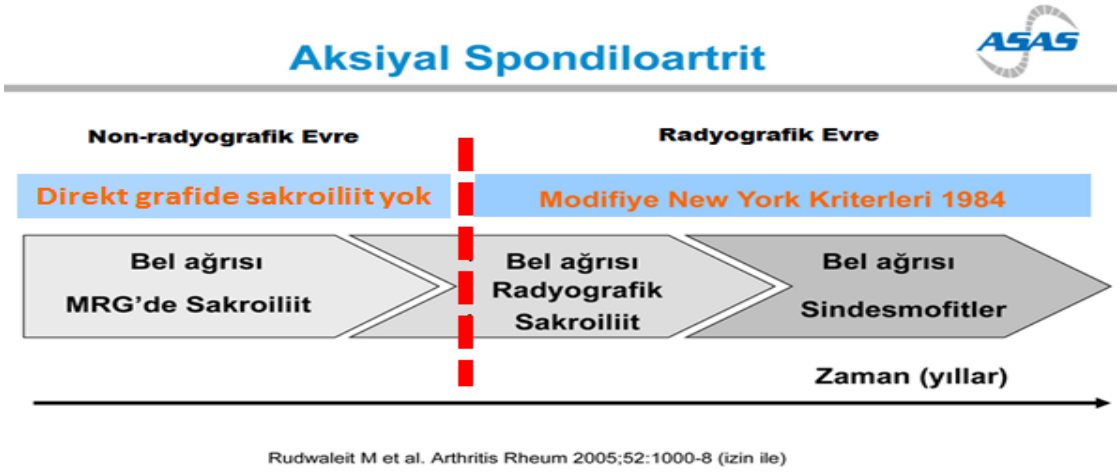
Tablo 2.2. Amor kriterleri

SpA Amor Kriterleri	**Puan**
Gece bel ağrısı veya belde sabah katılığı	1
Asimetrik oligoartrit	2
Kalça ağrısı	1
Yer değiştiren kalça ağrısı	2
Sosis parmak	2
Topuk ağrısı veya entezit	2
İritis	2
Artritten önceki 1 ay içinde non-gonokokal üretrit/servisit	1
Artritten önceki 1 ay içinde akut diare	1
Psöriazis, balanit veya İnflamatuvar barsak hastalıkları	2
Sakroileit (Bilateral Grade 2 veya unilateral Grade 3)	3
HLA-B27+ veya pozitif SpA aile hikayesi	3
Non steroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) hızlı cevap (<48 saat)	2
Tanı: skor ≥6	

Tablo 2.3. ESSG sınıflama kriterleri

SpA ESSG kriterleri
İnflamatuvar spinal ağrı veya periferal asimetrik sinovit (öncelikle alt ekstremite)
+
(aşağıdakilerden bir tanesi)
Yer değiştiren kalça ağrısı
Sakroileit
Entezopati
Pozitif aile hikayesi
Psöriazis
İnflamatuvar barsak hastalığı
Artritten önceki 1 ay içinde üretrit, servisit veya akut diare

Ankilozan spondilit için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu zamanla gelişir ve hatta sakroiliak grafiler pek çok hastada erken dönemde normal olabilir ve yıllarca normal kalabilir (17). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Yapılan bir çalışmada HLA-B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA-B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısal gecikme olduğu bildirilmiştir (18, 19). Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonrası hastalığın erken evresindeki inflamasyon MRG ile tespit edilmeye başlanmıştır (20). Yapılan çalışmalarda, hastalığın seyrinde SİE grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir. SpA'da görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRG'nin kemik iliği ödemi bulgusu ile osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (21). AS hastaları gibi SpA hasta grubunun da benzer aksiyel yakınmaları olduğu, benzer hastalık özelliklerine sahip oldukları düşünülmüş ve non radyografik evre önerisi gelmiştir (17, 22, 23)(Şekil 2.1.). Nr-axSpA hastalarının yaklaşık %10'unun iki yıl içerisinde AS'ye ilerleyebileceği gibi bir kısım hastanın da bu evrede kalacağı bilinmektedir (24).



Şekil 2.1. AxSpA evreleri (17)

Bu bilgilerin ışığında ASAS 2009 yılında günümüzde de kullanılan SİE'lerin MRG ile görüntülenmesini de içeren axSpA sınıflama kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 2.4.) (25). Daha sonra periferik tutulumu olan hastalar için ASAS tarafından periferal SpA sınıflama kriterlerini yayınlamıştır (26).

Tablo 2.4. ASAS 2009 aksiyel SpA sınıflama kriterleri

≥3 ay bel ağrısı olan ve semptom başlangıç yaşı < 45yaş olan hastalarda		
Görüntülemede Sakroileit **+** **≥1 SpA bulgusu**	veya	**HLA-B27 +** **+** **≥2 diğer SpA bulgusu**

Görüntülemede sakroiliit	**SpA bulguları**	
-MRG'de SpA ilişkili sakroileiti şiddetle düşündüren aktif (akut) sakroileit -Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	-İnflamatuvar bel ağrısı -Artrit -Entezit (topuk) -Üveit -Daktilit -Psöriazis -Crohn/Ülseratif kolit	-Ailede SpA öyküsü - HLA-B27 -Artmış CRP

ASAS uzman görüşüne dayalı inflamatuar bel ağrısı kriterlerinin de olduğu, SpA tanısı için gereken değişkenleri de ayrıntılı olarak açıklamıştır (Tablo 2.5.) (25). Bu kriterlerin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %82.9 ve %84.4 olarak bulunmuştur (27).

Tablo 2.5. Aksiyal SpA sınıflama kriterlerindeki değişkenlerin tanımlanması

Klinik Kriter	**Tanımlama**
İnflamatuar bel ağrısı	Uzman görüşüne göre: sıralanan parametrelerden 4'ünün olması gerekir: 1) başlangıç yaşı<40 yaş, 2) sinsi başlangıç, 3) egzersizle düzelme, 4) istirahatle düzelmeme, 5) gece ağrısı
Artrit	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş aktif sinovit
Aile öyküsü	Aşağıdaki hastalıkların herhangi birisinde birinci veya ikinci derece akraba öyküsü olması: 1) ankilozan spondilit, 2) psöriazis, 3) üveit, 4) reaktif artrit, 5) inflamatuar barsak hastalığı
Psöriazis	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş psöriazis
İnflamatuar barsak hastalığı	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş Crohn hastalığı veya ülseratif kolit
Daktilit	Bir doktor tarafından geçmişte veya şuan tanısı konulmuş daktilit
Entezit	Topuk enteziti; geçmişte veya şuan spontan ağrı ya da muayene ile aşil tendon/plantar fasya yapışma yerinde hassasiyet olması

Tablo 2.5. (devam)

Anterior üveit	Oftalmolog tarafından geçmişte veya şuan saptanmış anterior üveit
NSAİİ'ye iyi yanıt	Tam doz NSAİİ alımından 24-48 saat sonra bel ağrısının olmaması ya da daha iyi olması
HLA-B27	Standart laboratuvar tekniklerin kullanımı sonucu pozitif olması
CRP yüksekliği	Diğer CRP yükselten sebeplerin dışlanmasıyla birlikte, bel ağrısıyla beraber olan CRP seviyesinin normal sınırının üstüne çıkması
X-Ray 'de sakroileit	Bilateral Grade2-4 sakroileit veya unilateral Grade 3-4 sakroileit (modifiye New York Kriterlerine göre)
MRG'de sakroileit	Kesin kemik iliği ödemi/osteit ile birlikte olan, sakroileit ilişkili SpA'yı düşündüren sakroiliak eklemdeki aktif inflamatuvar lezyonlar

Bilindiği üzere ASAS kriterlerine göre axSpA olarak sınıflanan hastalar; AS ve nr-axSpA hasta gruplarını içermektedir. Özellikle nr-axSpA kavramının tanımlanmasından sonra nr-axSpA hastalarının doğal hastalık seyrinin nasıl olduğu ve bu iki grup arasındaki ilişkiyi karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Nr-axSpA ve AS hastalarında tedavi yanıtına ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) bloke eden ajanlara cevabın benzer olduğu, doğal hastalık seyrinin ise farklı olabileceği bildirilmiştir (28).

Non radyografik aksiyel spondiloartrit tanısında daha çok ASAS kriterleri tercih edilirken, klasik AS tanısında ise Modifiye New York kriterleri kullanılmaktadır. AS ve nr-axSpA arasındaki ilişki için üç ayrı görüş belirtilmiştir (29). Birincisi; nr-axSpA'nın AS nin daha hafif bir varyantı olduğu öne sürülmüştür. İkincisi; nr-axSpA'nın AS'nin öncü formu olduğu öne sürülmüştür. Üçüncüsü ise; nr-axSpA ve AS'nin farklı birer hastalık olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, ileriki

dönemde; kullanılan sınıflama kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Spondiloartrit hasta gruplarında semptom olarak kronik bel ağrısının en önemli şikayet olduğu göz önünde bulundurulduğunda gelişen bel ağrısının inflamatuar ya da mekanik karakterde olup olmadığını ayırt etmek önem kazanmaktadır. Bu nedenle 1977 yılında Calin ve arkadaşlarının tanımladığı ve en yaygın kullanılan inflamatuar bel ağısı kriterlerine (30) alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden (31) sonra aynı grup tarafından yeni, "uzman görüşüne dayalı İBA kriterleri" geliştirilmiştir (Tablo 2.6.) (32).

Tablo 2.6. İnflamatuar bel ağrısı kriter setleri

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

2.2.4. Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit genel olarak genç erişkin yaş grubunda başlayan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır. AS prevalansı özellikle genetik diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir. AS prevelansı beyaz ırkta % 0.1-1.4 arasında olmakla birlikte tüm SpA'lar için prevelans %1-2'dir. Siyah ırkta oldukça nadir görülür (9).

Ülkemizde AS prevalansını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Askere alım sırasında yapılan bir çalışmada 20–22 yaş aralığında 1436 erkek popülasyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AS sıklığı %0.14 olarak bulunmuştur (33).

Daha sonra yapılan başka bir araştırma da İzmir ilinin Balçova ve Narlıdere ilçelerinde 20 yaş ve üzeri kişiler AS açısından değerlendirilmiş, erkeklerde bu oran %0.54, kadınlarda %0.44 ve ortalama olarak toplamda %0.49 olarak rapor edilmiştir (34). İlk semptomların ortaya çıkışı sıklıkla 20-30 yaşlarıdır. Erkeklerde hastalığa kadınlardan iki kat daha sık rastlanmaktadır (9). Hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra ortaya çıkışı ise nadir gözlenmektedir (35).

Ankilozan spondilit (AS) prevalansı özellikle ırklara ve coğrafik dağılıma göre değişiklik göstermektedir. HLA-B27 prevalansındaki farklılıklar AS prevalansındaki farklılığın en önemli sebebidir (36). HLA-B27 pozitifliğinin %1'in altında olduğu Amerikan zencilerinde ve %10'un altında olduğu Japonlarda AS neredeyse hiç görülmez (37). AS hastalarında HLA-B27 sıklığı %90'ın üzerinde iken; HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevelansı yaklaşık %2'dir (35). Yapılan çalışmalarda AS prevalansı; HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27 pozitif saptanan birinci derece akrabalarında ise %10-30 oranında değişmektedir (33).

2.2.5. Etiyoloji ve Patogenez

Ankilozan Spondilit patogenezi tam olarak bilinmeyen poligenik bir hastalıktır. Çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen immünolojik mekanizmalar TNF α gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyararak inflamasyona yol açtığı bilinmektedir (38, 39). İkizlerde yapılan bir çalışmada AS patogenezinde genetik faktörlerin katkısının, %90'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir (40). Bununla birlikte hastalık aktivitesi, hastalığın başlama yaşı ve radyografik tutulum derecesinin de genetik ile ilgili olduğu düşünülmektedir (41).

Genetik yatkınlık faktörlerinin başında sınıf I Major Histocompatilibity Complex (MHC) molekülü olan HLA-B27 gelmektedir. HLA-B27'nin 70'ten fazla alt tipi vardır. AS ile ilişkili alt tipler sırasıyla B*2705, B*2701, B*2702, B*2704,

B*2707, B*2708, B*2710, B*2714, B*2715 ve B*2719'dir (42, 43). Güneydoğu Asya'da B*2706, Sardunya adasında B*2709 sık görülen alt tiplerdir ve AS ile birliktelik göstermezler (36).

Ankilozan spondilitli olgularda HLA-B27 sıklığı % 90- 95 iken; HLA-B27 (+) bireylerde hastalığın ortaya çıkma riski yaklaşık %5 oranındadır (44). Bu nedenle HLA-B27, AS için yol gösterici olmasına rağmen, tek belirleyici değildir. Hastalık patogenezinde diğer genetik veya çevresel faktörlerin rolünün önemli olduğu da vurgulanmaktadır. HLA-B27'nin AS patogenezindeki rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Çeşitli teoriler mevcuttur. Aritrojenik peptid hipotezine göre HLA-B27 hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β2-mikroglobulin ile birlikte bağlayarak CD8+ T hücrelerine sunduğu düşünülmüştür. İnflame dokudaki proteinlere ve bakteriyel antijenlere karşı çoğalan CD8+ T hücre gruplarının varlığı bu hipotezi desteklemektedir (45). Ancak HLA-B27 transgenik sıçanlarda CD8(+) T lenfositlerin rolü olmadığı gösterilmiştir (46). Bir diğer hipoteze göre; HLA-B27, β2-mikroglobulin yokluğunda disülfit bağlantılı dimerler ya da monomerler oluşturabilir ve endoplazmik retinakulumda uygunsuz katlanma meydana gelir. Hücre yüzeyine eksprese olan bu uygunsuz yapı "killer immunoglobulin-like receptors" (KIR3DL2) tarafından tanınır ve proinflamatuvar hücre içi strese yol açabilir (47).

Ankilozan Spondilitli hastaların akrabalarında HLA-B27 pozitif olanların AS geliştirme riskinin %10-20 olması ve HLA-B27 pozitif tek yumurta ikizlerinde AS açısından uyumun %75 ve çift yumurta ikizlerinde %27 olması HLA dışı genlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (48).

Yapılan bir çalışmada AS etiyolojisinde etkili bazı genler saptanmıştır. Bu genler İnterlökin-1 (IL-1) demeti (IL-1α, IL-1β, IL-1 reseptör antogonisti), MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA), IL-23 reseptörü, endoplazmik retikulum aminopeptidaz1 (ERAP1) genlerini içermektedir (49, 50). Bu genlerden IL-23 reseptörü ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP 1) ile AS arasında güçlü bir ilişki vardır (51).

Ankilozan Spondilitte TNF α ve Tissue Growth Factor β (TGF β)'nın patofizyolojik önemi olduğu, yapılan SİE biyopsilerinde miktarlarının artmış olduğu gösterilmiştir (39). Bununla paralel olarak yapılan çalışmalarda anti-TNF α tedavisinin anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir (52).

Bazı çalışmalarda IL-23/IL-17 aksının AS patogenezinde rol oynayabileceği ortaya konmuştur. AS'li hasta grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında IL-17 seviyeleri yüksek bulunmuştur (53).

Ankilozan Spondilit patogenezinde intestinal bakterilerin rolünün olabileceği, bu hastalarda barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyonun saptanması ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak florasında sıklıkla kolonize olabilen ve HLA-B27 ile ortak amino asit dizilerine sahip Klebsiella pnömonia suçlanmış ancak bu konuda kesin veriler elde edilememiştir (54, 55).

Ankilozan Spondilitte başlıca etkilenen yapılar sinoviyal eklemler (apofizer eklem ve SİE), ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis noktaları), kartilajinöz yapılar (manubriosternal eklemler, simfizis pubis ve intervertebral diskler), eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılardır. Eklemlerde oluşan inflamatuar süreç, kemik dokusu oluşumu ile iyileşme olarak devam eder (56). Eroziv lezyonlar mikroskobik olarak incelendiğinde; lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu olduğu görülmüştür.

Sakroileit; AS'nin erken dönemlerinde görülür ve ilk patolojik değişimler iliak taraftan başlamaktadır. İlerleyen dönemlerde eklem aralığında genişleme, eklem yüzlerinde erozyon, subkondral skleroz, terminal dönemde de enkondral kemikleşme ve kemik köprüler gözlenir (56). İleri dönemde inflamasyon bulgusu yoktur veya çok azdır.

Sakroiliak eklem tutulumuyla birlikte veya daha sonrasında vertebra tutulumu görülür. İlk bulgu diskovertebral bileşkenin ön kısmından başlayan osteittir. Vertebraların inflamasyonuna bağlı olarak kareleşme, vertebra ön köşelerindeki erozyona bağlı Andersen lezyonu, vertebra ön köşelerindeki skleroza bağlı Romanus lezyonu görülebilmektedir Anulus fibrozis ve çevresindeki ligamentlerin kemikleşmesi ile sindesmofitler oluşur. Bu tutulum progresiftir. Faset eklem ankilozu, interspinöz ligaman kalsifikasyonu ve sindesmofit oluşumuyla birlikte gelişen vertebral kaynaşma sonucu "bambu kamışı" görünümü meydana gelir (57).

2.2.6. Klinik Bulgular

Kas-iskelet sistemi bulguları ve kas-iskelet sistemi dışı bulgular olarak iki grup halinde incelenebilir.

2.2.6.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Aksiyel SpA hastalarında ilk yakınma %75 oranında sırt-bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Bu ağrının sinsice başlayıp giderek artması, en az 3 ay boyunca devam etmesi, sabahları veya istirahat sonrası tutukluğun daha fazla olması ve hareket etmekle azalması tipik özelliklerindendir (25). Ağrı başlangıçta gluteal bölgede hissedilmekle birlikte, ağrının niteliği ve lokalizasyonu çoğu zaman zor tanımlanmaktadır. Bazen sırtta, belde, dizlerde hissedilirken bazen de uyluğun arka yüzünde hissedilerek siyatalji ile karışabilir. Başlangıçta genellikle tek taraflı olur, zamanla iki taraflı da hissedilir.

Bu hastalarda mekanik bel ağrısından farklı özellikler taşıyan "inflamatuar bel ağrısı" görülür. En son 2009 yılında ASAS tarafından inflamatuar bel ağrısı kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre; 1) sinsi başlangıç 2) gece ağrısı (kalkmakla düzelen) 3) 40 yaşın altında başlangıç 4) egzersizle düzelme 5) istirahatle düzelmeme maddelerinden 4'ü mevcutsa pozitif kabul edilir (32). İnflamatuar bel ağrısı prevelansının araştırıldığı bir çalışmada; toplumda yaklaşık %5, romatoloji pratiğinde %25-50 olarak bulunmuştur (58). Ağrının NSAİİ'lere 48 saat içinde iyi yanıt vermesi de, AxSpA'ya bağlı inflamatuar bel ağrısı için iyi bir belirleyicidir (59). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde yapısal hasara bağlı spinal katılaşma ve buna bağlı olarak omurga hareketlerinde kısıtlılık görülebilir (9).

Aksiyel SpA'lı hastalarda; tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin inflamasyonu olarak tanımlanan entezit, aksiyel tutulum gelişmeden önce bile görülebilir. Kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük trokanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller, topuk entezitin sık görüldüğü bölgelerdir ve bu bölgelerde hassasiyet ile bulgu verir. En sık alt ekstremitelerde ve özellikle aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerleri gibi yük binen

bölgelerde görülür (10, 59). Bazen kostovertebral eklem tutuluma bağlı sırt ve göğüs ağrısı görülebilir (59).

Periferik eklem tutulumu genellikle oligoartikülerdir. En sık tutulan eklemler ise kalça ve omuz eklemidir. Sıklıkla akut eroziv olmayan karakterdedir (60). 2016 yılında yapılan bir çalışmada periferik artrit görülme sıklığı %18-58 olarak bildirilmiştir (61). Özellikle kalça tutulumu bu hastalarda ciddi sakatlık nedenidir (62). Başlangıç döneminde ortaya çıkması hastalığın agresif özellik göstereceğinin bir işareti olarak kabul edilmektedir (60, 63). Sıklıkla eklem aralığında daralma görülür ve ankiloza gidebilir.

Omuzlarda ise eklem aralığında daralma, humerus başının üst-lateral bölgesinde eroziv değişiklikler, osteoporoz ve sonuçta ankiloz gelişebilir. Rotator manşon lezyonları da eşlik edebilir (59).

Osteoporoz, özellikle uzun süreli hastalık durumunda sık görülen bir komplikasyondur. AS'de kemik yapımı ve yıkımı birlikte görülür. Bu duruma bağlı olarak vertebraların kortikal bölgesinde, faset eklemlerde ve ligamanlarda yeni kemik oluşumu görülürken, vertebra cisminin merkezinde, kemik kaybına bağlı osteoporoz görülür (64). Yeni kemik oluşumuna bağlı gelişen sindesmofitler; dual enerji X-ray absorbsiyometrede (DEXA) kemik mineral yoğunluğunu paradoksal olarak yüksek çıkarabilir (65).

2.2.6.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Tutulum

Göz Tutulumu: AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusu akut anterior üveittir. %25-30 oranında görülür. HLA-B27 pozitif hastalarda daha sık görülmekle birlikte sıklıkla tek taraflı tutulum görülür ve tekrarlaycıdır. Hastalarda genellikle tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, bulanık görme, fotofobi ve artmış gözyaşı yakınmaları olur. Ataklar genellikle tedaviyle 2-3 ayda düzelir. Kalıcı görme kaybına neden olacağı unutulmamalıdır ve mümkün olduğunda erken tedaviye başlanmalıdır (10). PsA ve enteropatik artritlerle birlikte görülen üveit, daha sık kronikleşme, posterior kompartmanı tutma ve bilateral olma özelliği gösterir (66).

Kardiyovasküler Tutulum: AS'de kardiyak tutulum nadir görülür. Karakteristik olarak aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozukluklarına rastlanır. Daha az sıklıkta perikardit, miyokardiyal disfonksiyon ve mitral kapak hastalığı görülür. Kardiyak tutulumun HLA-B27 ile ilişkili olduğu bilinmektedir (59).

Pulmoner Tutulum: Sıklıkla hastalık başlangıcından 20 yıl sonra, yavaş progrese olan bilateral apikal fibrozis görülebilir. Bu olguların üçte birinde kavitasyon oluşabilir ve bu kavitelerde aspergillus kolonize olabilir (67). Bir diğer durum kostovertebral eklem tutulumu nedeniyle göğüs ekspansiyonunun azalmasıdır. Ancak diyafragmatik solunumun artması nedeniyle ventilasyon sorunu olmadan kompanze edilir. Takipli hastalarda vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma olması sonucu restriktif tipte kısıtlanma görülebilir. İnterstisyel akciğer hastalığını erken saptama konusunda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, direkt grafilerin normal olduğu olgularda bize yardımcı olacaktır.

Renal Tutulum: AS'de renal ulgular sık değildir. Nefrotik sendroma yol açan sekonder amiloidoz görülebilir. Yapılan çalışmalarda AS'li hastalarda %5-13'ünde görüldüğü bildirilmiştir. Serum amiloid A düzeyi inflamatuvar hastalık aktivitesi ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir (68). Bu hastalarda artmış İmmunglobülin A (IgA) düzeyleri ve proteinüri ile kendini gösteren IgA nefropatisi de dikkat çekmektedir (69). Bir diğer tutulum ise NSAİİ'lere ve hastalık modifiye edici ilaçlara (DMARD) bağlı olarak gelişen nefrotoksisitedir (70).

Nörolojik Tutulum: Omurgada instabilite, travma, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman kalsifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar oluşabilir. Kırık sonrası spinal kord hasarına bağlı tetrapleji/parezi ve quadripleji/parezi gelişebilir (9). Yapılan bir çalışmada ankiloze omurgada minimal travma ile spinal fraktür görülme oranının genel popülasyona göre 4 kat, medulla spinalis yaralanma insidansının ise 11 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (71, 72). AS'li hastaların %2'sinde atlantoaksiyel subluksasyon gelişebilir ve bası bulguları olmasa bile oksipital ağrı ile karşımıza

çıkar (73). Kauda ekuina sendromu ise lumbosakral köklerin etkilenmesi sonucu hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkan, AS'nin nadir ama ciddi bir komplikasyonudur (74).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu: AS'li hastaların %60'ında hastalıkla ilgili olabileceği düşünülen ileum ve kolonda asemptomatik mukozal inflamatuar lezyonlar görülebilir (75, 76). Hastaların yaklaşık %5-10'unda da inflamatuar bağırsak hastalığı vardır (77).

2.2.7. Fizik Muayene Bulguları

Aksiyal spondiloartritin erken tanısı için özellikle omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olmakla birlikte, lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroileiti belirlemek olasıdır. İnspeksiyonla lomber lordozun kaybolduğu saptanabilir. Belin üç düzlemdeki hareketleri incelenmelidir. Öne fleksiyon yer-parmak uzaklık mesafesi ölçülerek değerlendirilebilir. Kalça ekleminde kısıtlılık yoksa normal bulunabilir. El parmak yer mesafesi kadınlarda 0, erkeklerde ise 10 cm' e kadar normal kabul edilmektedir. Öne fleksiyon için günümüzde sıklıkla Macrea ve Wright'ın 1969'da tanımladığı Modifiye Schober testi kullanılır (78). Bu testte; hasta ayakta dururken ikinci sakral spinöz çıkıntıdan yukarıya doğru 10 cm ve bu çıkıntıdan aşağıya doğru 5 cm işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden gövdesine maksimum fleksiyon yaptırır. İki nokta arasındaki mesafe ölçülür. 5 cm'den az miktarda artış gözlenmesi spinal mobilitede sagittal planda azalma olduğu anlamına gelir.

Sakroiliak eklem üzerine basınç ve germe uygulanması ile ağrının ortaya çıkması sakroileiti düşündürebilir. Bunu değerlendiren birkaç farklı test vardır. Hasta sırt üstü yatarken, yapılan posterior pelvik ağrı provokasyonu testinde, kalça 90 derece fleksiyona getirildikten sonra femur orta hattan adduksiyona getirilerek femur boyunca aksiyel basınç uygulanır. Kalçada ağrı olması SİE'de bir patolojiye işaret eder. Distraksiyon testinde ise sırtüstü yatan hastaya spina iliaka anterior

süperiorlardan lateral yönde baskı uygulanmasıyla ağrı oluşması testin pozitifliğini gösterir. Bu testlerin dışında SİE'de germeye dayalı Gaenslen, Mennel ve Faber testleri de vardır. Sık kullanılan Gaenslen testinde sırt üstü yatan hastanın test edilecek taraftaki kalça ve diz masa kenarından aşağıya sarkıtılır, diğer taraftaki kalça ve dizini hasta fleksiyonda sabitler. Masadan sarkıtılmış bacak aşağıya itildiğinde SİE bölgesinde ağrı oluyorsa test pozitif kabul edilir. İnflamasyonun yerini fibrozis ve ankiloz aldığı zaman bu testlerde SİE'de ağrı oluşmayabilir.

Hastalığın erken dönemlerinden itibaren göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenebilir. Bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır (79).

Hastalık ilerledikçe postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeni ile yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize edildiğinden torakal omurganın da katılımıyla antefleksiyon postür gelişir. Servikal rotasyonların derecesi, oksiput-duvar mesafesi ve tragus-duvar mesafesi (TDM) ölçümü ile objektif olarak ortaya konabilir ve AS izleminde kullanılır (79). Bu hastalarda zamanla lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. ASAS kriterlerine göre TDM'nin 30 cm'den fazla olması ciddi tutulumu göstermektedir (78). Hastalarda kostovertebral, kostotransvers eklem tutulumuna bağlı göğüs ekspansiyonu azalmakta ve abdominal solunum ön plana geçmektedir (78). Buna bağlı olarak da karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü oluşur.

Tuber iskiadikumlar, büyük torakanterler, spinöz çıkıntılar, kostakondral ve manubriosternal bileşkeler, iliak kanatlar, simfizis pubis, topuklar ve tibial tüberküllerde entezit nedeniyle palpasyonda hassasiyet saptanabilir (9). Bunların yanında periferik eklem tutulumu açısından ilgili eklemde hassasiyet, hareket kısıtlığı ve ısı artışı olup olmadığına bakılmalıdır.

İntermalleolar mesafe (İMM) ölçümü ise kalça hareketleri açısından fikir vericidir. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda bacakları birbirinden olabildiğince ayrı, dizleri düz ve ayak başparmakları yukarı bakacak şekilde her iki medial malleol arası mesafe ölçülür.

2.2.8. Klinik Belirtilerin Değerlendirilmesi ve Hasta İzlemi

Hastalık aktivitesi ölçümü ve hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi; gerek tedavi seçimi, gerek tedaviye yanıtın belirlenmesi gerekse hasta izlemi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle ASAS tarafından ağrı, sertlik, genel sağlık durumu, fonksiyon ve spinal mobilite açısından çeşitli ölçüm indeksleri tanımlanmıştır (25, 80). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ); son bir haftalık sürede, hastanın genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyal ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin şişlik ve hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddet ve süresini ölçmeyi amaçlayan 6 adet vizüel analog skala (VAS) değerinden oluşan en yaygın kullanılan ölçektir (81, 82). Skorun 4 ve üzeri olması hastaığın aktif olduğunu gösterir.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmş olan Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ) ise AS hastalarının fonksiyonel durumlarını belirlemek amacuyla kullanılır. Basit, günlük fonksiyonları içeren 10 sorudan oluşur (83, 84). Diğer kullanılan fonksiyonel ölçek ise Dougados Fonksiyonel İndeksi (DFİ)'dir (83).

Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ) ise spinal mobilite ölçümlerinde takip parametresi olarak kullanılmaktadır. Servikal rotasyon, TDM, lomber lateral fleksiyon, Modifiye Schober ölçümü ve İMM ölçümünü içerir (85). Hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile spinal mobilite ölçümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada; modifiye schober testi, el-yer mesafesi ve servikal rotasyonun hastalık takibinde değişiklikleri en iyi yansıtan ölçümler olduğu belirtilmiştir (86).

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS), 2009 yılında ASAS tarafından önerilen laboratuvar parametrelerini de içeren axSpA hastalık aktivite skorudur (87, 88). 10'luk skala üzerinden bel ağrısı, sabah tutukluğu, hastanın genel durumu, periferal ağrı/şişme, hastanın CRP veya Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESR) eklenerek yorumlanır. Bu ölçeğe göre 1.3 altında skorlar inaktif hastalığı, ≥1.3-2.1 arası skorlar orta derecede aktif hastalığı, ≥2.1-3.5 yüksek ve 3.5 üzeri skorlar çok yüksek hastalık aktivitesini işaret etmektedir. Yapılan birçok çalışmada; hem AS

hem de nr-axSpA'da hastalık aktivite düzeyini belirlemede başarılı bulunmuş ve geçerliliği onaylanmıştır (87-89).

Maastricht Ankilozan Spondilit Entesit Skoru (MASES) ise entezit bölgelerini değerlendirmek amaçlı; 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliak spinalar, iliak krista, çift taraflı olarak aşil yapışma yeri, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntının palpasyonla hassasiyet olup olmadığının değerlendirildiği bir ölçektir (90, 91).

Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL), 18 adet evet/hayır sorularıyla hastaların yaşam kalitesini ölçmekte kullanılmaktadır (92, 93). Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve SpA'larda kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi HAQ-S'de hastalığın hasta üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla kullanılabilir (94).

Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRİ) (95) ve Modifiye Stoke AS Spinal Skoru (MSASS) (96) omurganın X-ray ile yapısal hasarın değerlendirildiği ölçeklerdir.

ASAS grubu ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 ve parsiyel remisyon kriterlerinin klinik takipte ve çalışmalarda kullanılmasını önermektedir.

Tablo 2.7. ASAS-20 yanıt kriterleri

Aşağıdaki 4 alandan en az 3 alanda ≥ % 20 ve ≥1 ünite düzelme olması ve geri kalan parametrede ≥ %20 ve ≥ 1 üniteden fazla kötüleşme olmaması; ✓ Hastalık şiddetinin global değerlendirmesi (VAS) ✓ Fonksiyon (BASFİ) ✓ Ağrı (VAS) ✓ Sabah tutukluğuyla değerlendirilen inflamasyon (BASDAİ soru 5 ve 6'nın ortalaması)

Tablo 2.8. ASAS-40 yanıt kriterleri

Aşağıdaki 4 alandan en az 3'ünde ≥ %40 ve ≥ 2 üniteden fazla iyileşme olması ve geri kalan parametrede kötüleşme olmaması; ✓ Hastanın hastalık şiddeti global değerlendirmesi (VAS) ✓ Fonksiyon (BASFİ) ✓ Ağrı (VAS) ✓ Sabah tutukluğuyla değerlendirilen inflamasyon (BASDAİ soru 5 ve 6'nın ortalaması)

Tablo 2.9. ASAS 5/6 yanıt kriterleri

Aşağıdaki 6 parametreden en az 5'inde ≥ % 20 düzelme olması; ✓ Hastalık şiddeti global değerlendirmesi (VAS) ✓ Fonksiyon (BASFİ) ✓ Ağrı (VAS) ✓ Sabah tutukluğuyla değerlendirilen inflamasyon (BASDAİ soru 5 ve 6'nın ortalaması) ✓ CRP ✓ Spinal mobilite (lateral spinal fleksiyon)

Tablo 2.10. ASAS parsiyel remisyon kriterleri

Aşağıdaki 4 parametrenin hiçbirinde 2 ünitenin üzerinde değer olmaması; ✓ Hastalık şiddeti global değerlendirmesi (VAS) ✓ Fonksiyon (BASFİ) ✓ Ağrı (VAS) ✓ Sabah tutukluğuyla değerlendirilen inflamasyon (BASDAİ soru 5 ve 6'nın ortalaması)

2.2.9. Laboratuvar Bulguları

Hastaların % 75`inde ESR ve CRP düzeyleri artmıştır, ancak akut faz reaktanları her zaman hastalık aktivasyonu ile korele değildir (10, 97). Ferritinin artması, orta derecede trombositoz ve düşük plazma albümin seviyesi de akut faz cevabıyla ilgili diğer parametrelerdir.

Serum IgA düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir (98). Serum amiloid A seviyelerinin SpA hasta grubunda yükseldiği ve CRP, ESR ve BASDAİ arasında korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (99). İnflamasyon derecesi ile ilgili olarak hafif normokrom normositer anemi görülebilir. Bazı hastalarda alkelen fosfataz ve kreatinin kinaz seviyelerinde hafif yükselme olabilir ama klinik önemi bilinmemektedir. Renal tutulum gelişmediyse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.

Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikor (ANA) pozitiflikleri sağlıklı popülasyona benzer şekilde bulunmuştur.

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları genellikle saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma, rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir (10).

HLA-B27 antijeni hastaların % 90 veya daha fazlasında pozitiftir. SpA açısından erken hastalık tanısında önemlidir ancak HLA-B27 testinin performansı o toplumdaki HLA-B27 prevelansına bağlıdır, bu da çeşitli ırklara göre değişkenlik gösterir (9). Kuzey Avrupa toplumlarında yapılan bir çalışmada AS tanısı için HLA-B27'nin özgüllük ve duyarlılığı %92 oranında bulunmuştur (10). Buna rağmen rutin tanısal açıdan önerilen bir tetkik değildir. Klinik olarak AS düşünüldüğünde, ancak radyolojik bulguların yeterli olmadığı durumlarda ön tanıyı desteklemek için kullanılabilir.

Sinoviyal sıvı analizi periferik eklem tutulumu olan hastalarda önerilmekle beraber bulguları diğer inflamatuar artropatilerle aynıdır.

2.2.10. Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme yöntemleri, AxSpA tanısında çok önemli bir yer tutmaktadır. Direk konvansiyonel grafiler, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), MRG ve sintigrafi kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Vertebralar ve sakroiliak eklemler tipik radyolojik bulgularının saptandığı bölgelerdir. Sakroileit genellikle bilateraldir ve AS'nin en erken bulgularından birisidir. SİE görüntülemek için ilk olarak direkt grafiler istenmelidir. Öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemle 30°lik açı ile görüntülendiği Ferguson grafisi ve oblik grafiler değerlendirilmelidir (100).

En erken radyografik değişiklik iliak tarafın erozyonudur (59). Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. SİE'lerde tam kemik ankilozu oluşabilir (10). Sakroileit varlığı ve evrelendirilmesi, radyolojik olarak New York kriterlerine göre yapılır (25)(Tablo 2.11.).

Tablo 2.11. Sakroileitin radyolojik evrelemesi

EVRE 0	Normal, sakroiliak eklem normal görünümde
EVRE 1	Şüpheli değişiklikler
EVRE 2	Minimal sakroileit, eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme
EVRE 3	Orta derecede sakroileit, eklemin her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
EVRE 4	Total ankiloz
Tanı için; bilateral evre 2 veya daha fazla, ya da unilateral evre 3 veya daha fazla olmalıdır	

Entezis bölgelerinin tutulumu sonucu, tendon ve ligamanların yapışma noktalarındaki kemik erozyonlarına bağlı saçaklanma görülür (59).

Vertebralardaki en erken radyografik değişiklikler diskovertebral eklemin kenarlarındaki entezitlere bağlı gelişir. Vertebraların konkav yüzündeki erozyon ve sonrasında gelişen reaktif skleroz nedeniyle özellikle ön kısımların bombeliğinin kaybolması sonucu vertebraların kareleşmelerine yol açar (101). Direkt grafide skleroz artışına bağlı vertebra köşelerinin parlayarak beyaz görünmesi "Romanus lezyonları" olarak isimlendirilir. İntervertebral diskin ve diskovertabral ünitenin her iki yarısında inflamasyonla karakterize olan "Anderson lezyonları" (steril spondilodiskit) hastalığın ilerlemesiyle grafilerde görülebilir. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile sindesmofitler oluşur. AS`de görülen sindesmofitler enteropatik spondilitte olduğu gibi bilateral ve simetrik olup birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır.

Sakroiliak eklemde inflmasyona bağlı değişikliklerin tümü apofizer eklemlerde de oluşur. Ön-arka torakolomber grafide çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm "bambu kamışı görünümü", apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise "üçlü ray belirtisi" olarak adlandırılır (10).

Kalça ve omuz tutulumu olan olgularda direkt grafide eklem aralığında simetrik, konsantrik daralma, subkondral kemik sklerozu, osteofit oluşumu ve eklem ankilozu radyografik olarak görülebilir. Ayrıca radyografik olarak ciddi kalça tutulumunun, ileri seviye spinal hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (102).

Manyetik Rezonans Görüntüleme kemik yapıların ve yumuşak dokunun multiplanar görüntülenmesini sağlar. Yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle kas-iskelet patolojilerinin görüntülenmesi açısıdan sık kullanılır. SİE'de inflamasyonun erken evrelerinde direkt grafilerin duyarlığı yüksek değildir. Bu nedenle klinik şüphe varsa devreye MRG seçeneği girer (25). MRG, direkt grafiden üstün kılan özelliği hem akut hem de kronik değişiklikleri saptayabilmesidir. Kemik iliği ödemi/osteit, sinovit, entezit ve kapsülit gibi aktif inflamatuvar lezyonlar ile skleroz, erozyon, yağ depolanması ve ankiloz gibi kronik yapısal değişiklikler MRG ile tespit edilebilir (103). Romatolog ve radyologlardan oluşan ASAS/OMERACT

grubu tarafından MR bulgularının pozitif sayılabilmesi için tespit edilmesi gereken kemik iliği ödemini için short tau inversion recovery (STIR) veya T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansının, kronik yapısal değişiklikler için de T1 ağırlıklı sekansların kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (78). MRG'de tespit edilen aktif sakroileit ASAS axSpA sınıflandırma kriterlerinin de görüntü kolunda yer yer almaktadır. Böylece sakroileitin ve omurgadaki inflamasyonun erken dönemde tespit edilerek, hastalığa pre-radyografik evrede tanı konulabilmesine olanak sağlamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi, vertebra kırıklarını, spinal stenozu ve atlantoaksiyel instabiliteyi belirlemekte iyi bir yöntemdir (59), ancak yüksek radyasyon maruziyetine neden olduğundan rutinde sık kullanılmamaktadır. SİE'deki akut inflamatuvar değişiklikleri göstermede ise MRG daha üstündür (104).

Yüksek duyarlılığa sahip olan yöntemlerden sintigrafi, günümüzde pek tercih edilmemektedir. Bunun nedeni ise SİE bölgesinde kemik turnoverının yüksek olması nedeniyle sonuçlarının genellikle nonspesifik olarak değerlendirilmesidir.

Ultrasonografi ise özellikle periferik eklem tutulumu, entezit, sinovit, tenosinovit, bursit ve kemik erozyonlarını açısından kullanılabilmektedir. Ucuz olmasına rağmen kişi bağımlısı olması en önemli dezavantajıdır. Sakroileitin saptanması ve paraspinal dokuların spondilitten kaynaklanan artmış vaskülaritesinin USG ile değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (105).

Ek olarak bu bireylerde immobiliteye, lokal sitokin salınımına ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak spinal osteoporoz görülebilmektedir. Direkt grafi ile sıklıkla tanı konabilmektedir. Uzun süreli axSpA ile takipli hastalara belirli aralıklarla DEXA çekimi önerilmelidir (106).

2.2.11. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı için öncelikle bel ağrısı yapan nedenlerin kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Özellikle ağrını mekanik mi inflamatuar mı olduğu ayırt edilmelidir. Daha sonra inflmatuar bel ağrısı ve sakroileit yapan hastalıklar değerlendirilmelidir. Başlıca sakroileit yapan hastalıklar; diğer SpA'ların alt tipleri olan ReA, PsA, inflamatuar barsak hastalığı ilişkili artrit, infeksiyöz hastalık

grubundan pyojenik enfeksiyonlar, brusella, tüberküloz, whipple hastalığı olmakla birlikte bunların dışında ise hiperparatirodizm ve sarkoidoz ön plana çıkmaktadır (107). Sıklıkla kadınlarda görülen sadece eklemin iliak tarafında üçgen şeklinde yoğun skleroze bir alanın görüldüğü, sebebinin mekanik stres olarak düşünüldüğü osteitis kondensans ili ayırıcı tanıda önemlidir (108).

Çeşitli mekanik, inflamatuar metabolik nedenlere bağlı oluşabilen entezopatinin görüldüğü klinik durumlar da akılda tutulmalıdır (109).

Diffuz idiopatik skeletal hiperostoz (DİSH), AS ile karışabilir. AS gibi omurga ağrısı ve tutukluğu yapmasına rağmen daha ileri yaşta ortaya çıkması, daha büyük ve asimetrik olabilen sindesmofitlerin varlığı ile sakroilitin olmaması iki hastalığı ayırt etmede yol göstericidir (110).

Radyolojik bulguların desteklemediği ama kliniğin uyumlu olan, periferik artrit ve entezit gibi semptomların ön planda olduğu, jüvenil ve kadın hasta grubunda HLA-B27 tanıya yardımcı olabilir.

2.2.12. Tedavi

Aksiyel SpA genellikle iyi seyirli, kendisini sınırlayan, erken tanı ve tedavinin önemli olduğu bir hastalıktır. Özellikle inflamasyonla ilişkili olarak omurgada, eklemlerde kısıtlılık ve deformite oluşmadan tanı konulması, tedaviye başlanması ve semptomların kontrol altına alınıp uzun dönemde hastanın yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarılması amaç olmalıdır. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonu optimal tedavi seçeneğini oluşturur.

2.2.12.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Hasta eğitimi ve düzenli egzersiz tedavide birinci basamaktır. Yapılan egzersizlerin omurga hareketliliği ve ağrı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Her hastaya ilk tanı konulduğunda mutlaka omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, spinal ekstansör kas grubunu güçlendirme egzersizleri, postür

egzersizleri ve göğüs ekspansiyonunu korumak amacıyla solunum egzersizleri gösterilmelidir. Ayrıca bu egzersizlerin yaşam boyu yapılması gerektiği de vurgulanmalıdır. Geleneksel egzersizlerin yanında düşük tempolu aerobik egzersizlerin de fonksiyonel kapasite, pulmoner kapasite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (111). Yapılacak spor branşı da bu hasta grubunda önem kazanmaktadır. Omurganın travmaya açık hale geldiği sporlardan (mücadele sporları vs.) uzak durmaları gerektiği söylenmelidir (112). Su içinde veya dışında terapist eşliğinde yapılan egzersizler ev egzersizlerine göre daha etkili bulunmuştur (113).

Hastalara düzenli egzersizin yanı sıra postürün korunması açısından bazı önerilerde bulunulmalıdır. Günde 15-30 dakika yüzüstü yatma, sert ve düz zeminde ince bir yastıkla yatma, otururken ve günlük aktiviteler sırasında dik postürü koruma, yüzme gibi sportif aktiviteler önerilmelidir (10). Fizik tedavi modaliteleri de adjuvan olarak kullanılabilir (112). Özellikle ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının korunmasında ve egzersizlerin düzenli yapılmasında önemi vardır.

2.2.12.2. Farmakolojik Tedavi

Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

2015 ACR (American College of Rheumatology) ve 2016 ASAS/EULAR (European League Against Rheumatism) önerilerine göre AxSpA tedavisinde NSAİİ'ler, ağrı ve tutukluk semptomlarının baskılanmasında hızlı etki gösteren birinci basamak tedavidir (114). İnflamatuar bel ağrısına olan etkisi mekanik bel ağrısında olan etkisinden fazladır (115). Bu etki ayrıca bel ağrısı ayırıcı tanısında klinik pratikte işe yaramaktadır. AxSpA tedavisinde birçok NSAİİ'nin çalışmalarda faydalı olduğunun gösterilmesine karşın etkinli açısından birbirine üstünlükleri yoktur. Kardiyovasküler risk açısından naproksen en güvenilir olan NSAİİ olarak bildirilmiştir (116). Bir NSAİİ'nin etkinliğinin net olarak değerlendirilebilmesi için en az 2-4 hafta süreyle kullandırılması gerekmektedir (117). Kişisel farklılıklar nedeniyle bir NSAİİ'den fayda görülemediğinde başka bir NSAİİ'ye geçilmelidir. Tedavi süresince hastalar gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar açısından yakından izleme alınmalıdır.

Tedavide NSAİİ'lerin sürekli mi yoksa aktif hastalık döneminde mi kullanılması gerektiği net olarak ortaya konmamıştır. Yapılan 2 yıllık randomize kontrollü bir çalışmada; NSAİİ'lerin sürekli kullanımı ile ihtiyaç halindeki kullanımı karşılaştırılmış olup lomber ve servikal radyolojiler ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Sürekli NSAİİ kullanan grupta diğer gruba kıyasla radyografik ilerleme de belirgin azalma görülmüştür. Hastalık aktivitesi ve ilaç toksisitesi açısından ise bir fark görülmemiştir (118). Etki ve yan etkiler göz önünde bulundurularak tedavi kişiye özel olarak düzenlenmelidir.

Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD'lar)

Konvansiyonel DMARD'ların, axSpA'lı hastaların aksiyel tutulumu açısından etkili olmadığı ancak extra-aksiyel tutulum açısından yararlı olabileceği bildirilmiştir (119). Bu konuda hakkında en çok çalışma yapılmış konvansiyonel DMARD ise sulfasalazin (SLZ)'dir. 11 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir derlemede; erken hastalık evresinde olan, ESR düzeyi yüksek ve periferik artritin eşlik ettiği hastalarda SLZ kullanımının plaseboya üstün olduğu görülmüştür (120). Bu nedenle günümüzde periferik eklem tutulumu olan hasta grubunda kulanımı önerilmektedir.

Metotreksat kullanımının ise inflamasyona bağlı bel ve sırt ağrısında etkili olmadığı gösterilmiş olup periferik eklem tutulumunda etkinliği ise tartışmalıdır (121). Benzer şekilde leflunomid ile yapılan çalışmada aksiyel hastalığa etkisiz olduğu ancak periferik tutulumda etkili olabileceği belirtilmiştir (122).

Kortikosteroidler

Kortikosteroid kullanımı özellikle aksiyel hastalık tedavisinde önerilmemektedir. Bu görüş yapılan çalışmalardan ziyade uzman görüşlerine dayanmaktadır (123). Kas iskelet inflamasyonunun olduğu bölgelere yönelik lokal steroid enjeksiyon tedavileri düşünülebilir. Birtakım yazarlara göre de dirençli vakalarda, kronik inatçı periferik artritte düşük doz oral kortikosteroid kullanılabileceği belirtilmiştir (124).

Anti Tümör Nekrozis Faktör α Tedavisi

Konvansiyonel tedavilere rağmen ısrarlı yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara anti-TNF tedaviler önerilmektedir. Günümüzde axSpA tedavisi için kullanılan 5 biyolojik ajan vardır. Bunlar; infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab ve sertolizumab pegol'dür. Bu ilaçların etkileri hem AS hem de nr-axSpA açısından plasebo ve aktif kontrollü randomize çalışmalarla ve uzun süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (125, 126). Yine AS ve nr-axSpA'lı hastalarda anti TNF α etkinliğinin incelenmesi amacıyla yapılan bir metanalizde; plaseboya göre BASFİ, BASDAİ ve ASAS 40 yanıtlarında anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca anti TNF α ilaçların etkinliği açısından AS ve nr-axSpA hasta grupları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (127). AS'li hastalarda adalimumab, infliksimab ve etanercept tedavilerinin dolaylı olarak kıyaslandığı bir metanalizde etkileri benzer bulunmuştur (128). Adalimumab ve infliksimabın ayrıca üveit gibi ekstraartiküler bulgular üzerine etkili olduğu bilinmektedir.

2010 ASAS tedavi önerilerine göre; 4 haftadan uzun süren BASDAİ skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık durumu olmalıdır. Bu koşullarda; aksiyel tutulumda en az 3 ay ve 2 farklı NSAİİ kullanmasına rağmen yanıtsızlık varsa, periferik eklem tutulumunda 4 ay boyunca, 3gr/gün SLZ kullanımına cevapsızlık varsa, entezit ve periferik artrit varlığında ise en az 2 kere lokal enjeksiyona rağmen cevapsızlık durumlarında anti TNF α ajanlara geçilmesi önerilmiştir (129, 130). Tedavinin başlangıcından 12 hafta sonra hasta değerlendirilir. BASDAİ değerlerinde %50'den fazla veya mutlak 2 birim azalma olması veya uzman görüşünün tedavinin devam ettirilmesi yönünde olması halinde tedaviye devam edilmesi önerilir.

Anti TNF α ajanlarının etkileri yaklaşık 2 haftada başlamakta ve çoğu hastada istenilen klinik yanıt ve remisyon sağlanmaktadır. CRP düzeyinin ve hastalık aktivitesinin yüksek olması, MRG'de aktif inflamasyonun bulunması ve hastanın yaşının genç olması tedaviye olumlu yanıt alınmasını artıran faktörlerdir (22, 129).

Sonuç olarak; uygun hasta seçimi yapıldığında anti TNF α ajanlarının; ağrı, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesine etkili olduğu ve iyi bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir (107).

Diğer Biyolojik Ajanlar

IL-17/IL-23 yolağı, SpA tedavisinde yeni bir hedef olarak dikkati çekmiştir. Secukinumab, anti-IL-17A insan monoklonal antikorudur. 50 tane AS hastası ile yapılan bir çalışmanın faz 3 bulgularına göre; secukinumab'ın fiziksel fonksiyon ve semptomlar üzerine etkili olduğu görülmüştür (131). Ustekinumab ise anti-IL-12/23 insan monoklonal antikorudur. Hakkında yapılan çalışmalar devam etmektedir (10).

2.2.12.3. Cerrahi Tedavi

Uygun endikasyon konulduğunda; axSpa'lı hastalarda cerrahi tedavinin olumlu etkileri gözlenmektedir. Vertebrada fraktür, dislokasyon, atlantoaksiyal ve atlantooksipital subluksasyon, spinal deformite, spinal stenoz ve kalça patolojilerinde cerrahi gerektiğinde uygulanabilir (132). En sık yapılan cerrahi kalça artroplastisidir. İleri seviye postür bozukluğu nedeniyle horizontal görüş kısıtlılığı gelişen hastalarda elektif spinal osteotomi düşünülmelidir (7).

2.3. Nöropatik Ağrı

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Ağrı; Uluslarası Ağrı Araştırma Birliği tarafından gerçek ya da olası doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyusal ve emosyonel duyu olarak tanımlamıştır (133).

Nöropatik ağrı ise, 1994'de Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) tarafından, sinir sistemindeki primer bir lezyondan ya da fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmış; ancak daha sonra tanımın yetersiz olduğu görülerek revize edilmiştir. En son haliyle somatosensöriyel sistemde bir lezyon ya da hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmıştır (134, 135).

Nöropatik ağrının toplumda görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar verilmekle birlikte, genel populasyonda %6-8 oranında nöropatik karakterde kronik ağrı bildirilmektedir (136).

Nöropatik ağrı kaynaklandığı yere göre periferik ve santral olarak ayrılmasına rağmen; periferik nöropatik ağrı zamanla santralize olabileceği için her zaman ayrım yapmak zordur. Bunların yanında NA; anatomik, olası etiyolojik neden ve altta yatan olası mekanizmaya göre de sınıflandırılabilir (137).

2.3.2. Etiyoloji

Nöropatik ağrının etiyolojisine baktığımızda santral ve periferik olarak ikiye ayırıp incelemek mümkündür (138, 139).

Tablo 2.12. Nöropatik ağrı nedenleri

Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri
✓ Diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi metabolik ve endokrin hastalıklar ✓ B vitamini yetersizlikleri ✓ İzoniazid, vinkristin, disulfiram gibi ilaçlar ✓ Herpes zoster, HIV gibi enfeksiyonlar ✓ RA, sjögren sendromu, poliarteritis nodosa gibi kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler ✓ Kanserler ✓ Kompleks bölgesel ağrı sendromları ✓ Radikülopatiler ✓ Amiloidoz ✓ Fantom ağrısı ✓ Tuzak nöropatileri
Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
✓ Spinal kord yaralanması ✓ Spinal tümörler ✓ Araknoidit ✓ Siringomiyeli ✓ İnme ✓ Disk hernisi ✓ Parkinson ✓ Multiple skleroz

2.3.3 Patogenez

Nöropatik ağrının patogenezinde etkili mekanizmalar periferik ve santral olmak üzere iki gruba ayrılır.

Periferik mekanizmalar; aksonlarda spontan ektopik deşarj, periferik nosiseptör sensitizasyonu, sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında dorsal kök ganglionunda etkileşim, primer afferentler arasında anormal etkileşim, periferik sinirlerde inflamatuvar, otoimmun lezyonlar olarak tanımlanmaktadır ve tüm mekanizmalar primer afferentlerde değişikliklere bağlıdır.

Santral mekanizmalar ise; santral sensitizasyon, santral sinaptik reorganizasyon, disinhibisyon olarak sıralanabilir.

2.3.3.1 Periferik Mekanizmalar

Aksonlarda Ektopik Deşarj: Sinir yaralanmalarından sonra afferent aksonun ana hücreden ayrılması, gelişen rejenerasyonla oluşan tomurcuklanma sonucu ya da fonksiyonel blok oluşması sonucu aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve ektopik deşarjlar gelişir (140).

Nosiseptörlerde Sensitizasyon: Periferik sinir yaralanmasında lezyon bölgesinde, hasarlı nöronlardan P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) salınmasına bağlı özellikle C liflerinde uyarılma eşiği düşer ve periferik sensitizasyon oluşur. Periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılarda dahi ağrı (allodini) oluşturabilir (140, 141).

Sempatik Efferentlerle Duysal Afferentler Arasında Dorsal Kök Ganglionunda Etkileşim: Periferik sinir yaralanmalarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda alfa adrenoreseptörler oluşur ve noradrenaline duyarlı hale

gelir. Böylece sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur (140, 142).

Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim: Periferik sinir yaralanması sonucu komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı gelişerek karşılıklı uyarılma gerçekleşir. A beta lifleri C liflerini uyarabilir. Bu durum allodini mekanizmalarından birisidir (140, 143).

Periferik Sinirlerde İnflamatuvar, Otoimmün Lezyonlar: Periferik sinirlerde enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmmun mekanizmalar sonucu nöropatik ağrı gelişebilir (144). Fibroblast aktivasyonu ilk süreci başlatan olaydır. Daha sonra makrofaj ve nötrofillerin de gelmesiyle proinflamatuar sitokin salınımı gerçekleşir. Açığa çıkan nitrit oksit ve reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle sinirde eksitabilite artar. Sonuçta kan-sinir bariyerinin bozulması, miyelin hasarı, immun hücre infiltrasyonunun ve antikor yapımının artması ile inflamatuvar NA gelişir (145, 146).

2.3.3.2. Santral Mekanizmalar

Santral Sensitizasyon: Sinir yaralanması sonucu C liflerinden medulla spinalise devamlı uyarı gönderilir. Primer afferent girdiler sonucu presinaptik P maddesi, glutamat, CGRP, γ-amino bütirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterler salgılanır. Postsinaptik membranda glutamatın α-amino 3-hidroksi-5-metil-4 izoksazolepropionik asid (AMPA) reseptörlerine, P maddesinin nörokinin reseptörlerine bağlanması ile intrasellüler kalsiyum iyonları salınımı başlar. Kalsiyum iyonları istirahat durumunda magnezyum ile tıkalı olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin açılmasına neden olur. Hücre içinde biriken kalsiyum iyonları proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Artan prostoglandinler komşu nöronlarda uyarılma eşiğinin düşmesi ve sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara neden

olurlar. Erken onkogenlerden proto-onko-gen, c-fos ve c-jun sensitizasyonun devamından sorumludurlar (140, 142, 144, 147).

Santral Sinaptik Reorganizasyon: Periferik sinir hasarı sonucu, Lamina III ve IV'deki geniş çaplı sağlam miyelinli lifler Lamina II'ye doğru tomurcuklanır. Bu şekilde ağrısız uyaranlar spinal korddan itibaren beyin ağrı merkezine iletilir. Spinal kord düzeyindeki bu reorganizasyondan C liflerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur (140, 142, 144, 147).

Disinhibisyon: Sinir yaralanması sonucu dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüm ve spinal kord GABA konsantrasyonunda azalma meydana gelir. Sonucunda segmenter ağrı bozukluğu gelişir (140, 142, 144, 147).

2.3.4. Nöropatik Ağrı Kliniği

Nöropatik ağrı oluşumunda etkili fizyopatolojik mekanizmalar NA açısından çeşitli semptomlar kazandırmıştır. Başlıca semptomları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Spontan sürekli veya paroksismal ağrı olması: sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, zonklayıcı, batıcı, sızlayıcı ağrı şeklindedir.

- Parestezi: Aralıklı veya devamlı uyuşma, iğnelenme, karıncalanma gibi anormal duyular hissedilmesi durumudur. Duyu kaybı eşlik edebilir.

- Dizestezi: Sinir trasesi boyunca yanma hissi gibi daha önce ağrısız olan dokunma duyusunun hoş olmayan ağrı şeklinde algılanmasıdır.

- Hiperaljezi: Ağrılı uyarana verilen cevabın olması gerektiğinden ya da normal bölgelere kıyasla daha şiddetli ağrı uyandırmasıdır.

- Hiperpati: Bir çeşit hiperaljezidir. Uyaranın gecikmiş olarak algılanması, eş değer uyaranın giderek artan bir ağrı şeklinde hissedilmesi ve uyaran ortadan kalktıktan sonra da devam etmesidir.

- Allodini: Normal şartlarda ağrı oluşturmayan uyaranların ağrıya neden olabilmesidir.

- Hipoestezi: Herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır (147).

2.3.5. Nöropatik Ağının Değerlendirilmesi

Nöropatik ağrının değerlendirilmesinde çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Objektif bir değerlendirme açısından ve NA'yı nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için kullanılan skalalar önem arz etmektedir.

Sık kullanılan skalalar; PainDETECT skalası, LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) skalası, DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) skalası, McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ) ve kısa formu (SF-MPQ), Nöropatik ağrı skalası (NPS), Nöropatik ağrı semptom envanteri (NPSI) ve McGill anketi kısa form-2 (SF-MPQ -2)' dir.

2.3.6. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde amaç hastanın şikayetlerini en aza indirmek ya da yok etmek ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Bu amaçlar doğrultusunda multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Tedavi modaliteleri; fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi, farmakolojik tedavi, invaziv yöntemler şeklinde sıralanabilir.

2.3.6.1.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Kronik ağrıda fizik tedavi modaliteleri önem taşımaktadır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akupunktur, vibrasyon, elektrik stimülasyonu, masaj, kontrast banyo, yüzeyel ve derin ısıtıcılar ağrının azaltılması için kullanılabilecek modalitelerdendir.

Servikal, lomber, dorsal bölgenin ve alt ekstremitelerin kas gücünü, mobilitesini, fleksibilitesini ve dayanıklılığını arttırmaya ve aerobik kapasiteyi

iyileştirmeye yönelik oluşturulacak bir egzersiz programı, diğer tedavi yöntemlerine ek olarak verildiğinde ağrının azaltılmasına yardımcı olduğu görülmüştür (148, 149).

2.3.6.2. Bilişsel ve Davranışsal Tedavi

Gevşeme, meditasyon, biofeedback, dikkati başka yöne çekme teknikleri; kronik ağrıya bağlı gelişen anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (150).

2.3.6.3. Farmakolojik Tedavi

Antidepresanlar

Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

Nöropatik ağrı tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. α-adrenerjik blokaj ve NMDA reseptör antagonizminin yanında sinaptik aralıkta serotonerjik ve noradrenerjik geri alım inhibisyonu yaparlar (150). Amitriptilin en sık kullanılan antidepresandır. Diğerleri ise desipramin, nortriptilin ve imipramin'dir. Yapılan bir çalışmada inmeye bağlı santral ağrıda plaseboya karşı üstün bulunmuştur (149). En sık görülen yan etkiler antikolinerjik etkilere bağlı gelişen ağız kuruluğu, konstipasyon, bulanık görme, taşikardi, idrar retansiyonudur. Bunların dışında ortostatik hipotansiyon, kilo alma, sedasyon da görülebilir (148).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Presinaptik serotonin geri alımını seçici olarak inhibe ederler. TSA'lara göre daha az etkin bulunmuştur ancak yan etkileri de daha azdır (150-152). Yan etkiler; sersemlik, terleme, sedasyon, ajitasyon, gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (150, 153).

Selektif Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü (SNRI)

Serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Venlafaksin'in yan etki potansiyeli TSA'lara göre daha düşüktür.

Antiepileptik İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar; sodyum kanallarının bloke etmesi sonucu nöronal membran depolarizasyonunu stabilize ederek, sinaptik inhibisyonu arttırarak ya da sinaptik eksitasyonu azaltarak etki gösterirler (141).

Karbamazepin

Keskin, batıcı, elektrik çarpması hissi gibi komponentleri olan ağrıda denenebilir. Postherpetik ve trigeminal nevralji, diyabetik nöropati ve fantom ekstremite ağrısı kullanım alanlarıdır. Karaciğer toksisitesi ve kemik iliği supresyonu oluşturma ihtimali vardır, bu açıdan dikkatli olunmalıdır (154).

Fenitoin

Sodyum kanalı üzerine etki ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır ve membran stabilizasyonu sağlar (155).

Lamotrijin

Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eder. İnme sonrası talamik ağrıda ve HIV'e bağlı duyusal nöropatide etkili olduğu kabul edilmektedir (156).

Gabapentin

Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α-2-delta alt birimine bağlanarak presinaptik nörotransmitter salınımını azaltır (157). Klinik çalışmalarla postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, ekstremite fantom ağrısı ve hiperaljeziyle

giden diğer NA durumlarında kullanılabilir. Yan etki profilinin düşük olması, ilaçlarla etkileşiminin az olması, dozunun gerektiğinde hızlı yükseltilebilmesi, karaciğer toksisitesi oluşturmaması avantajları arasında sayılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. En sık görülen yan etkileri somnolans, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon ve bulantıdır (154, 155).

Pregabalin

Gabapentine benzemektedir. Hipereksite olmuş nöronların kalsiyum kanallarının α-2-delta alt ünitesine bağlanarak, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını azaltır. Böylece glutamat, noradrenalin ve substans P gibi birçok eksitatuvar nörotransmiterin salımını azalmış olur (158). Yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Yapılan çalışmalarla anlamlı derecede ilaç etkileşimlerinin olmadığı gösterilmiştir (159). Analjezik etkilerinin yanı sıra antikonvülsan ve anksiyolitik etkileri de mevcuttur.

Lokal Anestezikler

En sık kullanılanlar lidokain ve kapsaisindir. Lidokain sodyum kanal inhibisyonu yaparak süperfisiyal sinirlerdeki ektopik deşarjları azaltmaktadır. Lidokain ve diğer lokal anestezikler akut NA'da etkilidir. Kapsaisin ise myelinsiz C liflerindeki bir reseptöre bağlanır ve tekrar tekrar kullanıldığında bu liflerdeki başlıca substans P olmak üzere nörotransmiter düzeylerini düşürür, hipoaljezi meydana gelir (141, 149).

Opioidler

Nöropatik ağrıda kullanımları tartışmalı olmakla birlikte, akut, nosiseptif ve inflamatuvar ağrılarda etkilidirler. Yapılan bir çalışmada diyabetik nöropatili hastalarda ağrının giderilmesinde ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (160). Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan tramadolün major metaboliti μ opiyoid agonistidir. Tramadol iyi tolere edilebilmesi ve

bağımlılık yapma riskinin daha az olması nedeniyle NA'da en çok tercih edilen zayıf opioiddir.

2.3.6.4. İnvaziv Yöntemler

Medikal tedaviye dirençli NA ya da herhangi bir nedenle ilaç tedavisi verilemeycek olan hastalarda tercih edilebilir. Periferik sinir blokları, fiziksel nöroliz, kimyasal nöroliz, santral sinir blokajı, nöroaugmentasyon, nörocerrahi teknikler uygulanan yöntemlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya, Şubat 2018 - Mart 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ASAS SpA sınıflama kriterlerine göre axSpA tanısı alan 18-65 yaş aralığında 100 tane kadın ve erkek hasta, 40 tane sistemik hastalığı olmayan kadın ve erkek sağlıklı kontrol grubu alındı. Aksiyel SpA tanısı alan hasta grubunda modifiye New York kriterlerini karşılayanlar AS olarak, diğerleri ise nr-axSpA olarak gruplandırıldı.

Diabetes mellitus, tiroid hastalıkları gibi NA'ya neden olabilecek hastalığı olanlar, demiyelinizan hastalık, periferik nöropati gibi nörolojik hastalığı olanlar, herpes zoster enfeksiyonu olanlar, malignitesi veya malignite öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup, tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları toplandı. Hastaların sorgulanması ve fizik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, sistemik hastalık, sigara kullanımı, alkol kullanımı, boy ve kilo) kaydedildi. Ayrıca hastalar hastalık süresi, inflamatuar spinal ve periferik eklem ağrısı varlığı, almakta oldukları tedaviler (NSAİİ, DMARD, TNF bloke edici ajan kullanımı) açısından sorgulandı. Hastaların vücut ağırlıkları, boy uzunluklarının karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı (kg/m2). Laboratuvar bulguları (ESR, CRP, HLA-B27) kaydedildi.

Hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyi VAS ile değerlendirildi. 1'den 10'a kadar numaralandırılmış skalada, 0'ın ağrı yok anlamına geldiği, 10'un en yüksek şiddeti gösterdiği söylendi. Hastadan, bu hat üzerinde kendisinin hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı istirahat ve hareket için ayrı ayrı düşünerek işaretlemesi istendi.

Hastalarda NA varlığının değerlendirilmesi amacı ile painDETECT NA anketi ve DN4 NA anketi kullanıldı. PainDETECT ağrı anketinde hastanın ağrısının şiddeti, yayılımı, seyri, karakteristiği sorgulanıp NA varlığı araştırılmaktadır (161). Bu anket 0-38 puan aralığında olup, 12 ve altındaki skorlarda NA bileşeni olası değil,

13-18 arası puan alanlarda NA bileşeni belirsiz, 19 ve üzeri alanlarda ise NA bileşeni olası olarak değerlendirilmektedir. DN4 anketinde ise 7 soru 3 muayene toplam 10 maddeden oluşan NA parametreleri sorgulandı. 4 puan ve üzeri NA olma ihtimali yüksek olarak değerlendirildi.

Aksiyel SpA hastalık aktivitesi BASDAİ ve ASDAS ile ölçüldü. BASDAİ; AS'nin 5 major semptomuyla ilişkili (yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu) 6 sorudan oluşan bir ankettir. Hastalardan son bir haftadaki semptomlarının şiddetini değerlendirmesi istendi. İlk 4 soruya 5 ve 6. sorunun ortalaması ilave edilir ve çıkan sonuç 5'e bölünerek 0-10 arasında bir değer elde edilir. ASDAS ise CRP ya da ESR kullanılarak hesaplanmaktadır. Hastadan 4 adet ağrı ve sabah tutukluğunu irdeleyen soruyu '0-10' arası değerlendirmesi istendi. Elde edilen 5 sayısal değer ve CRP düzeyi kullanılarak bilgisayar ortamında ASDAS skoru hesaplandı.

Hastaların fonksiyonel kapasite değerlendirilmeleri BASFİ ölçeği kullanılarak yapıldı. Bu skorlama, 10 adet günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili soru içermekte olup hastaların VAS üzerinde bu aktiviteyi gerçekleştirirken ne kadar zorlandıklarına göre işaretleme yapmaları istenmektedir. Elde edilen skorlar toplanıp, ortalaması alındı ve bu skor BASFİ skoru olarak kaydedildi.

Hastaların metrolojik değerlendirmeleri BASMİ kullanılarak yapıldı. Buna göre tüm hastaların lomber lateral fleksiyon, TDM, modifiye Schober testi, servikal rotasyon ve İMM ölçümleri yapıldı ve BASMİ skorları hesaplandı.

Hastaların yaşam kaliteleri ve aktivite düzeyleri ASQoL, HAQ, Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile değerlendirildi. ASQoL, AS'ye özgü yaşam kalitesi ölçeği olup iki şıklı (evet-hayır) yanıtlar içeren, 18 sorudan oluşan bir ölçektir. Maksimum skor 18 olup, skorla yaşam kalitesi ters orantılıdır. HAQ, 20 sorudan oluşmuş olup, giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama ve günlük işleri içeren 8 aktiviteyi sorgular. Her cevap 0 ile 3 arasında derecelendirilir. NHP, iki bölüme ayrılmaktadır. İlk bölüm; enerji düzeyi (3 alt parametre), ağrı (8 alt parametre), fiziksel aktivite (8 alt parametre), uyku (5 alt parametre), emosyonel reaksiyonlar (9 alt parametre) ve sosyal izolasyon (5 alt parametre) ile ilgili 38 sorudan oluşur. Bu alanlara verilen pozitif cevapların belirlenmiş puanlama cetveli vardır ve bu puanların toplamı şiddeti değerlendirir. Her bir alt kategorinin toplam puanı 100'dür.

Alt kategorilerin toplamı bir profil olarak verilebilir. İkinci bölüm ise günlük aktiviteler ile ilgili 7 sorudan oluşmaktadır. 0-7 arasında puanlanır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 25.00 (SPSSInc. Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmaya dahil edeceğimiz hasta sayısını belirlemede daha önce yapılmış benzer literatürlerin değerlendirilmesi sonucunda yapılan power analiz ile, %95 güç, %5 tip I hata ve d=0.35 ile alınması gereken minimum hasta sayısı 90 bulundu. Belirleyici istatistikler yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı analitik yöntemler ile incelendi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenler T-Test ile kıyaslandı. Normal dağılım göstermeyen numerik değişkenler Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Grup içi korelasyonun değerlendirilmesinde ise Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ASAS SpA sınıflama kriterlerine göre axSpA tanısı alan 18-65 yaş aralığında 100 hasta, 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. AxSpA tanısı alan hasta grubunda modifiye New York kriterlerini karşılayanlar AS olarak, diğerleri ise nr-axSpA olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya katılan axSpA'lı hastaların (n=100) yaş ortalaması 41.16±11.09 yıl iken sağlıklı kontrol grubunun (n=40) yaş ortalaması 40.97±10.74 yıl idi. AxSpA'lı hastaların 43'ü (%43) erkek, 57'si (%57) kadındı. Sağlıklı kontol grubunun ise 20'si (%50) erkek, 20'si (%50) kadındı. AxSpA'lı hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet ve diğer sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1. 'de verilmiştir. Grupların dağılımı yaş ve cinsiyet açısından benzer bulundu.

Aksiyel spondiloartritli hasta grubuna ait ek demografik veriler, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. AxSpA ve sağlıklı kontrollerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Parametreler	**Aksiyel SpA (n=100)**	**Sağlıklı kontrol (n=40)**	**P değeri**
Cinsiyet n(%)			
Erkek	43 (43)	20 (50)	0,452
Kadın	57 (57)	20 (50)	
Yaş(yıl)	40.50 (32.00-48.00)	39.00 (32.00-50.00)	0.934
VKİ	27.32 (24.50-30.95)	24.75 (22.86-29.29)	0.013*
Sigara n (%)			
Kullanmayanlar	65 (65)	28 (70)	0.263
10 paket/yıldan az	17 (17)	9 (22.5)	
10 paket/yıldan çok	18 (18)	3 (7.5)	
Meslek n(%)			
Ev hanımı	43 (43)	8 (20)	
Çalışan	51 (51)	28 (70)	0.037*
Emekli	6 (6)	4 (10)	
Komorbidite n(%)			
Ek hastalık yok	74 (74)	40 (100)	0.002*
Bir hastalık	20 (20)		
Birden çok hastalık	6 (6)		

SpA: Spondiloartrit, VKİ: Vücut kitle indeksi

Verilerden normal dağılanlar ort±sd, normal dağılmayanlar ise ortanca (25-75 persentil) şeklinde verilmiştir

*p<0.05 anlamlı

Tablo 4.2. AxSpA grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	**Aksiyel SpA (n=100)**
Hastalık süresi(yıl)	7.00 (4.00-10.00)
Periferik eklem ağrısı n(%)	
Yok	55 (55)
Var	45 (45)
Almakta oldukları tedavi n(%)	
NSAİİ	25 (25)
NSAİİ+DMARD	33 (33)
Biyolojik ajan	42 (42)
VAS istirahat	4.00 (1.00-6.00)
VAS hareket	5.00 (3.00-7.75)
VAS yorgunluk	6.00 (4.25-8.00)
BASDAİ	4.60 (3.16-6.13)
BASFİ	3.35 (1.75-5.70)
ASDAS-CRP	2.50 (1.90-3.27)
BASMİ	6.00 (5.00-8.00)
ESR	15.00 (8.25-27.00)
CRP	3.10 (3.00-8.36)
HLA-B27 n(%)	
Negatif	49 (49)
Pozitif	51 (51)

NSAİİ: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç, DMARD: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç, VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASDAS-CRP: AS Hastalık Aktivite Skoru, BASMİ: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, HLA: Human Leukocyte Antigen

Çalışma popülasyonumuz NA açısından değerlendirildiğinde axSpA'lı grup ve sağlıklı kontrol grubunda PainDETECT skoru sırasıyla; 11.00 (4.00-18.00), 1.00 (0.00-5.00) idi. İki grup arasında PainDETECT skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). PainDETECT ağrı skoru gruplarına bakıldığında axSpA'lı hastaların 19'unda (%19) NA olası, 26'sında (%26) NA belirsiz iken 55'inde (%55) NA olası değil olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubuna bakıldığında 1'inde (%2.5) olası, 2'sinde (%5) belirsiz, 37'sinde (%92.5) olası değil olarak tespit edildi. AxSpA'lı grup ve sağlıklı kontrol grubunda DN4 skoru ise sırasıyla; 2.00 (1.00-4.00), 1.00 (0.00-2.00) idi. İki grup arasında DN4 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). AxSpA'lı hastaların 36'sında (%36) NA var, 64'ünde (%64) NA yok olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubuna bakıldığında 5'inde (%12.5) var, 35'inde (%87.5) yok olarak saptandı. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. AxSpA ve sağlıklı kontrol grubunda NA skorlarının değerlendirilmesi

Parametreler	**Aksiyel SpA (n=100)**	**Sağlıklı kontrol (n=40)**	**P değeri**
PainDETECT score	11.00 (4.00-18.00)	1.00 (0.00-5.00)	<0.001*
NA olası n(%) **NA belirsiz n(%)** **NA olası değil n(%)**	19 (19) 26 (26) 55 (55)	1 (2.5) 2 (5) 37 (92.5)	<0.001*
DN4 score	2.00 (1.00-4.00)	1.00 (0.00-2.00)	<0.001*
NA var n(%) **NA yok n(%)**	36 (36) 64 (64)	5 (12.5) 35 (87.5)	0.006*

NA: Nöropatik Ağrı, DN4: Douleur Neuropathique en 4 questions

Verilerden normal dağılanlar ort±sd, normal dağılmayanlar ise ortanca (25-75 persentil) şeklinde verilmiştir

*p<0.05 anlamlı

Aksiyel spondiloartritli (axSpA) hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu yaşam kalitesi açısından NHP ve HAQ ile değerlendirildi. İki grup arasında yaşam kalitesine ait tüm bileşenlerde anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. AxSpA ve sağlıklı kontrol grubunda yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	**Aksiyel SpA (n=100)**	**Sağlıklı kontrol (n=40)**	**P değeri**
HAQ total	8.00 (4.00-12.00)	0.00 (0.00-2.75)	<0.001*
NHP alt gruplar			
Ağrı	56.58 (26.72-100.00)	2.91 (0.00-23.32)	<0.001*
Duyusal reaksiyonlar	20.23 (9.76-55.52)	4.65 (0.00-21.27)	<0.001*
Uyku	39.78 (0.00-77.6)	0.00 (0.00-39.83)	0.001*
Sosyal izolasyon	0.00 (0.00-22.01)	0.00 (0.00-0.00)	0.049*
Fiziksel aktivite	41.86 (20.71-54.47)	0.00 (0.00-6.97)	<0.001*
Enerji	100.00 (27.20-100.00)	0.00 (0.00-18.00)	<0.001*
NHP total	242.00 (120.75-386.12)	34.65 (10.29-83.00)	<0.001*
NHP bölüm 2	3.00 (1.00-6.00)	0.00 (0.00-1.00)	<0.001*

HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile

Verilerden normal dağılanlar ort±sd, normal dağılmayanlar ise ortanca (25-75 persentil) şeklinde verilmiştir

*$p<0.05$ anlamlı

Aksiyel spondiloartritli hastalarda PainDETECT ve DN4 ağrı skalası ile demografik, klinik ve laboratuvar bulgularıyla korelasyon analizinde; PainDETECT ve DN4 ile VAS istirahat, VAS hareket, VAS yorgunluk, BASDAİ, BASFİ ve ASDAS-CRP arasında pozitif koeralasyon tespit edildi ($p<0.05$ ve $r>0.3$). Diğer parametreler ile PainDETECT ve DN4 ağrı skalası arasında korelasyon izlenmedi ($p>0.05$ ve $r<0.3$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. AxSpA hastalarında NA skoru ile klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki korelasyon

Parametreler		**PainDETECT**	**DN4**
Yaş(yıl)	r	0.050	0.063
	p	0.620	0.535
Hastalık süresi(yıl)	r	0.044	0.005
	p	0.662	0.962
VKİ(kg/m2)	r	0.128	0.168
	p	0.205	0.096
VAS istirahat	r	0.377	0.341
	p	<0.001*	0.001*
VAS hareket	r	0.357	0.300
	p	<0.001*	0.005*
VAS yorgunluk	r	0.534	0.434
	p	<0.001*	<0.001*
BASDAİ	r	0.633	0.558
	p	<0.001*	<0.001*
BASFİ	r	0.490	0.450
	p	<0.001*	<0.001*
ASDAS-CRP	r	0.528	0.436
	p	<0.001*	<0.001*
BASMİ	r	0.158	0.167
	p	0.117	0.096
ESR(mm/saat)	r	0.129	0.104
	p	0.201	0.303
CRP(mg/dl)	r	0.035	-0.006
	p	0.733	0.953

VKİ: Vücut kitle indeksi, VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASDAS: AS Hastalık Aktivite Skoru, BASMİ: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, ESR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, DN4: Douleur Neuropathique en 4 questions

*****p<0.05 ve r>0.3 veya p<0.05 ve r< -0.3

Aksiyel spondiloartritli grupta PainDETECT ve DN4 ağrı skalası ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyon analizinde; PainDETECT ve DN4 ağrı skalası ile HAQ total, NHP ağrı, NHP duyusal reaksiyonlar, NHP uyku, NHP fiziksel aktivite, NHP enerji, NHP bölüm 2 ve ASQoL arasında pozitif korelasyon izlendi ($p<0.05$ ve $r>0.3$). NHP sosyal izolasyon ile PainDETECT ve DN4 ağrı skalası arasında korelasyon izlenmedi ($p<0.05$ ve $r<0.3$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. AxSpA hastalarında PainDETECT ve DN4 skoru ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyon

Parametreler		**PainDETECT**	**DN4**
HAQ total	r	0.583	0.490
	p	<0.001*	<0.001*
NHP ağrı	r	0.681	0.531
	p	<0.001*	<0.001*
NHP duyusal reaksiyonlar	r	0.398	0.333
	p	<0.001*	<0.001*
NHP uyku	r	0.305	0.304
	p	<0.001*	<0.001*
NHP sosyal izolasyon	r	0.215	0.186
	p	0.011	0.027
NHP fiziksel aktivite	r	0.596	0.453
	p	<0.001*	<0.001*
NHP enerji	r	0.493	0.347
	p	<0.001*	<0.001*
NHP total	r	0.619	0.471
	p	<0.001*	<0.001*
NHP bölüm 2	r	0.566	0.461
	p	<0.001*	<0.001*
ASQoL	r	0.462	0.425
	p	<0.001*	<0.001*

HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile, ASQoL: AS Yaşam Kalitesi Ölçeği DN4: Douleur Neuropathique en 4 questions

*****$p<0.05$ ve $r>0.3$ veya $p<0.05$ ve $r< -0.3$

Ankilozan spondilit ve nr-axSpA grupları da kendi aralarında karşılaştırılmış olup; demografik, klinik özellik, hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve NA açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. AS ve nr-axSpA hasta gruplarında demografik, klinik özelliklerin, yaşam kalitesinin ve nöropatik ağrının karşılaştırılması

Parametreler	**AS (n=53)**	**Nr-AxSpA (n=47)**	**P değeri**
Yaş(yıl)	40.62±11.68	41.76±10.46	0.609
VKİ(kg/m2)	26.70 (24.35-30.50)	27.90 (24.50-31.60)	0.200
VAS istirahat	4.00 (1.00-6.50)	4.00 (1.00-6.00)	1.000
VAS hareket	4.00 (2.00-8.00)	5.00 (3.00-7.00)	0.446
VAS yorgunluk	6.00 (4.00-8.00)	7.00 (5.00-8.00)	0.367
BASDAİ	4.52±2.32	4.68±1.93	0.718
BASFİ	3.67±2.55	3.76±2.20	0.854
ASDAS-CRP	2.40 (1.70-3.40)	2.60 (2.20-3.10)	0.541
BASMİ	6.96±1.83	6.34±1.43	0.065
HAQ total	8.00 (4.00-12.00)	8.00 (4.00-11.00)	0.329
NHP total	231.7 (115.4-390.8)	272.0 (143.0-387.2)	0.539
ASQoL	8.54±5.67	8.57±5.97	0.981
PainDETECT	12.00 (4.00-18.00)	11.00 (5.00-17.00)	0.491
DN4	2.00 (1.00-4.00)	3.00 (1.00-4.00)	0.743

VKİ: Vücut kitle indeksi, VAS: Vizüel Analog Skala, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, ASDAS-CRP: AS Hastalık Aktivite Skoru, BASMİ: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi, HAQ: Health Assessment Questionnaire, NHP: Nottingham Health Profile, ASQoL: AS Yaşam Kalitesi Ölçeği, DN4: Douleur Neuropathique en 4 questions

Verilerden normal dağılanlar ort±sd, normal dağılmayanlar ise ortanca (25-75 persentil) şeklinde verilmiştir

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Spondiloartritler; temel olarak omurgayı etkileyen, ancak periferal ve eklem dışı belirtilerin de görülebildiği bir grup kronik hastalığa verilen isimdir. İnflamatuar nosiseptif bel ağrısı bu hastalık grubunda en karakteristik semptom olmakla birlikte ağrının nöropatik komponentinin de olabileceği öne sürülmüştür. İnflamasyonun baskılanmasına rağmen bazı hastalarda ağrının devam etmesi ağrı oluşumu açısından farklı mekanizmaların da etkili olduğu hipotezini desteklemektedir. SpA'lı hastalarda NA ile ilgili yapılmış çalışma sayısı yeterli değildir. Bu çalışmada AxSpA hastalarındaki NA sıklığı ile NA varlığının, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırdık.

Son yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre genel popülasyonda NA prevelansının %6-8 olduğu bilinmektedir (162,163). Çalışmamızda PainDETECT skoruna göre axSpA'lı hastaların 19'unda (%19) NA olası, 26'sında (%26) NA belirsiz olarak olarak tespit edildi. NA skoru sağlıklı kontrollere göre istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu verilere bakıldığında axSpA'lı hasta grubunda NA varlığı literatür ile uyumludur. Madsen ve ark.'nın RA, SpA ve PsA hastalarında yaptıkları çalışmada SpA grubunda 19 ve üzeri puan alanların oranı %21 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca PainDETECT skoru PsA grubunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (164). AS'li hastalarda Choi ve ark., Geler- Külcü ve ark., Mesci ve ark. ile Garip ve ark. tarafından daha önce yapılan çalışmalarda bu oran sırasıyla %14.2, %11, %10, %18 olarak bildirilmiştir (165-168). Gök ve ark.'nın 185 axSpA' lı hastada yaptıkları çalışmada PainDETECT skalasına göre 13 ve üzeri puan alan hastaların oranı %33.5 olarak saptanmıştır (169).

Çalışmamızda NA'yı değerlendirmek için DN4 skalasını da kullandık. Buna göre; AxSpA'lı hastaların 36'sında (%36) NA var, 64'ünde (%64) NA yok olarak saptadık. Bu oran liteatürle uyumludur. Toplamda 216 RA, osteoartrit (OA) ve SpA'lı hastada Meirinhos ve ark.'nın NA için DN4 skalası kullanarak yaptıkları çalışmada, SpA'lı hastaların %34.33'ünde NA komponentinin varlığını saptamışlardır. Ayrıca NA prevelansını OA ve SpA grubunda sağlıklı kontrollere

göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (170). Bizim çalışmamızda DN4 skalasına göre de NA skoru sağlıklı kontrollere göre axSpA'lı hastalarda istatiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti. Ji ve ark.'nın 132 axSpA'lı hastada yapmış oldukları çalışmada ise NA oranı %16.7 olarak bulunmuş olup bizim sonuçlarımıza göre düşüktür (171). Bu farklılık Ji ve ark.'nın çalışmasında anti-TNF α ilaç kullanan hasta sayısının bizimkine göre daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Wu ve ark.'nın yaptıkları çalışma bu hipotezi destekler niteliktedir. 129 AS'li hastanın anti-TNF α ile tedavi öncesinde ve 10 hafta sonrasında PainDETECT skorları ölçülmüş ve ikinci ölçüm ilk ölçüme göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (172).

Wu ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada 17 AS'li hastanın 11'inde PainDETECT skoruna göre ağrının NA komponenti içerdiğini belirtmişlerdir. AS'de aksiyel omurganın lokal inflamasyonunun; zigapofizyal eklemleri ve vertebra periostunu innerve eden dorsal ramus dallarını etkileyerek, mekanik kompresyon yapmadan, mediatörlerin etkisiyle "inflamatuar radikülopatiye" yol açarak NA oluşumuna katkı sağladığını savunmuşlardır. Daha sonra bu hastalar beyin MRG kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AS hastalarında primer somatosensoriyel kortekste, insulada, anterior singulat ve anterior orta singulat kortekslerde, tamamlayıcı motor bölgede kortikal incelme; talamus ve putamende ise gri maddenin genişlemiş olduğunu göstermişlerdir. Bu değişikliklerin de AS'li hastalarda NA varlığı ile korele olduğunu bildirmiş olup bu hastalarda NA'nın önemine dikkat çekmişlerdir (173). Benzer şekilde Bidad ve ark.'nın yaptığı derlemede inflamasyonu hedef alan tedavilerle inflamasyon belirteçlerinde ve radyografik bulgularda düzelme olmasına rağmen ağrının sebat etmesi, ağrı patogenezinde nöroimmün olayların etkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı derlemede AS hastalarında diğer kronik ağrısı olan hasta gruplarında olduğu gibi; her iki beyin lobu arasında anormal yüksek bağlantı ağları fonksiyonel MRG kullanılarak saptanmıştır. Bu değişikliklerin AS'li hastalarda NA ve duyu bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (173, 174).

Çalışmamızda axSpA'lı hastalarda NA skoru ile $VAS_{istirahat,}$ $VAS_{hareket,}$ BASDAİ, BASFİ, ASDAS-CRP gibi hastalık aktivitesi, klinik ve fonksiyonel durumun göstergesi olan değerler arasında önemli ölçüde ilişki bulduk. Bu bulgularımız literatür ile uyumludur. 2018 yılında Geler-Külcü ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 100 AS'li hastada NA'sı olanlarla olmayanlar arasında $VAS_{\text{aksiyel ağrı,}}$ VAS

$_{\text{periferik ağrı}}$, BASDAİ, ASDAS, BASFİ açısından belirgin fark bulunmuştur (165). Choi ve ark'nın AS'li hastalarda yaptıkları çalışmada NA'sı olanların $VAS_{ağrı}$ ve BASDAİ değerleri daha kötü bulunmuştur (168). Gök ve ark.'nın 185 axSpA'lı hastada yaptıkları çalışmada NA komponenti olan hastaların $VAS_{ağrı,}$ BASDAİ VE ASDAS-CRP değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (169). Ji ve ark. axSpA'lı hastaları inflamatuar bel ağrısı ve NA olup olmamasına göre 4 gruba ayırarak yaptıkları karşılaştırmada inflamatuar bel ağrısı olan grupta BASDAİ değeri; NA'sı olan grupta ise BASFİ değeri olmayan gruba göre belirgin yüksek bulunmuştur (171). Bu çalışmadan NA varlığının hastalık aktivitesinden daha çok fonksiyonel durum üzerine etkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Madsen ve ark.'ın yaptıkları geniş çaplı çalışmada da benzer şekilde PainDETECT skoru ile hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum arasında ilişki olduğu, ancak CRP ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (164). Çalışmamızda da hem PainDETECT hem DN4 NA skorları ile ESR ve CRP arasında arasında anlamlı ilişki yoktu. Ayrıca NA ile BASMİ arasında da ilişki saptamadık. 30 AS hastası ile PainDETECT kullanarak yaptıkları çalışmada ise Mesci ve ark. CRP düzeyleri ile PainDETECT skorları arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (166). Garip ve ark.'nın toplam 150 OA, RA ve AS hasta gruplarında yaptıkları çalışmada; NA prevelansı açısından sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OA ve AS gruplarında prevelans belirgin yüksek bulunurken RA grubunda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca AS grubunda genel literatürün aksine PainDETECT skoru ile BASDAİ ve BASFİ arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır (167).

Çalışmamızda axSpA'lı grup ile sağlıklı kontrol grubu HAQ total ve NHP'nin tüm alt bileşenleri açısından karşılaştırıldığında yaşam kalitesi ve aktivite düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu gördük. AxSpA'lı grupta NA skorları ile HAQ total, sosyal izolasyon hariç tüm NHP alt bileşenleri ve ASQoL arasında anlamlı ilişki saptadık. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde yüksek NA skoru, kötü yaşam kalitesi ile ilişkiliydi. Bu hastalarda başlıca inflamatuar bel ağrısı, sabah tutukluğu, yorgunluk ve spinal mobilite kaybının yaşam kalitesi ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (175). Garip ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PainDETECT skorları ile NHP arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. En güçlü ilişkinin ise NHP'nin bir alt bileşeni olan fiziksel aktivite ile olduğu bildirilmiştir (167). Euro Quality of Life (EQ-5D) kullanarak yaşam kalitesini

değerlendiren Choi ve ark. ile ASQoL kullanan Mesci ve ark. NA skoru yüksek olan AS hastalarının istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha kötü yaşam kalitesi verilerine sahip olduklarını bildirmişlerdir (166, 168). Kısa form-36 (SF-36) anketini kullanan Geler-Külcü ve ark. ile Gök ve ark. diğer literatürlere benzer şekilde NA'sı olan grupta daha kötü yaşam kalitesi olduğunu göstermişlerdir (165, 169). Madsen ve ark. yaptıkları geniş çaplı araştırmada PainDETECT skoruna göre 3'e ayırdıkları axSpA'lı hasta gruplarına sağlık değerlendirme anket olan HAQ uygulamışlardır. NA skoru arttıkça dizabilitenin de arttığını göstermişlerdir (164). 2018 yılında yapılan bir çalışmada romatizmal hastalıklar dışında, ağrı kliniğine başvuran hastalarda santral ve periferik NA prevelansı araştırılmış olup sırasıyla %2.4 ve %12.9 olarak bulunmuştur. Gruplar yaşam kalitesi, anksiyete, depresyon ve uyku sorunları açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da skorlar anlamlı derecede kötü bulunmuştur (176).

Yorgunluk axSpA'lı hastalarda önemli bir semptomdur. Yaklaşık olarak görülme sıklığı %60 olarak belirtilmiştir (177). Çalışmamızda yorgunluk düzeyini VAS ile değerlendirdik. PainDETECT ve DN4 skorları ile $VAS_{yorgunluk}$ arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Gök ve ark. ile Madsen ve ark bizim çalışmamıza benzer şekilde NA komponenti olan hastaların $VAS_{yorgunluk}$ skorlarını daha yüksek bulmuşlardır (164, 169). Stebbings ve ark. axSpA'lı hastalarda $VAS_{yorgunluk}$ ve Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) ölçeklerini kullanarak yaptıkları çalışmada yorgunluk ile hastalık aktivite skorları arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (178). Literatüre bakıldığında dünya çapında yapılan çok sayıda çalışmada yorgunluk; hastalık aktivitesi ve inflamatuar ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak inflamasyon; güçlü biyolojik ajanlar kullanılarak kontrol altına alınsa dahi bazı hastalarda yorgunluk şikayetinin sebat ettiği görülmektedir (179). Benzer şekilde Bidad ve ark. yaptıkları derlemede yorgunluğun hastalık aktivitesi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ancak ağrının tedavi ile kontrol altına alınmasına rağmen yorgunluk şikayetinin devam edebileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca yorgunluğun da ağrı gibi farklı bir mekanizmasının olabileceğini ve beyindeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (174). Bütün bu veriler yorgunluğun multifaktöriyel bir semptom olduğunu ve yorgunluk şikayeti devam eden hasta gruplarında NA varlığı gibi etkenlerin araştırılmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen axSpA'lı hastaların; yaş, hastalık süresi ve VKİ değerlendirmelerinde, NA skorları ile bu veriler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışmamıza benzer şekilde Geler-Külcü ve ark.'nın AS'li hastalarda yaptıkları çalışmada NA komponenti olası grup ile NA komponenti olmayan grup arasında yaş ve hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (165). Gök ve ark. axSpA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada ise NA skorları ile hastalık süresi arasında anlamlı fark saptamazken; DN4 ölçeğine göre NA'sı olan grupta olmayan gruba göre VKİ'yi anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (169).

Çalışmamızda AS ve nr-axSpA hasta grupları arasında hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi, yorgunluk ve NA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımızı destekler nitelikte Gök ve ark.'nın yaptıkları çalışmada AS ve nr-axSpA grupları NA skorları, hastalık aktivite skorları, yaşam kalitesi ve yorgunluk düzeyi açısından benzer bulunmuştur. Ancak BASFİ düzeyleri AS grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (169). AS ve nr-axSpA'nın karşılaştırıldığı 3 ayrı çalışmayı inceleyerek derleyen Baraliakos ve ark. nr-axSpa grubunda kadın hasta oranının daha yüksek olduğunu, inflamasyon belirteçlerinin AS grubunda daha yüksek bulunduğunu ve AS grubunda omurgadaki değişikliklere bağlı mobilitedeki kısıtlanmanın daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu özelliklerin dışında genel olarak benzer klinik tabloya sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle tanı konulurken ayrım yapılmasının gerekli olmadığını axSpA olarak tanı koymanın yeterli olduğunu savunmuşlardır (180). Bizim çalışmamız da bu görüşü destekler niteliktedir.

Romatizmal hastalıklarda ağrı oluşum mekanizmaları karışık olup net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Son yapılan çalışmalarda AxSpA'lı hastalarda omurgada, entezis bölgelerinde ve sinovyumda meydana gelen inflamasyon sonucu ortaya çıkan immün mediatörlerin periferik sinir sistemine zarar vererek NA'ya yol açabileceği belirtilmiştir (168, 181). Bununla birlikte bu hastalardaki inflamasyon yükünün; nosiseptörlerde tekrarlayan stimulusa neden olup nöronlarda inhibisyon ve eksitasyon dengesizliğine yol açarak santral sensitizasyon gelişimine ve ağrının kronikleşmesine zemin hazırladığı bildirilmiştir (168, 182). Bu veriler NA gelişimi için belli bir süreye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak axSpA'lı hastalarda NA oranını sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulduk. Ayrıca NA skoru yüksek olan axSpA'lı hastaların; hastalık aktivite skorlarının daha yüksek, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumlarının daha kötü, yorgunluk düzeylerinin de daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmamızda hem DN4 hem de painDETECT skalasının axSpA'lı hastalarda NA'yı değerlendirmede uygun ölçekler olduğu görülmüştür. Tüm bu veriler ışığında; axSpA'lı hastalarda NA kompenentinin olabileceği sürekli akılda tutulmalı, hastaların tedavileri hem inflamatuar hem de nöropatik ağrı komponentini kapsayacak şekilde ve doğru zamanda planlanmalıdır. Bu bütüncül yaklaşımın ağrı, hastalık aktivasyonu, fonksiyonellik ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olacağını düşünmekteyiz. Literatüre baktığımızda bu hasta grubunda NA ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Daha fazla hasta sayısıyla ve daha detaylı planlanmış bir çalışmanın bu konunun daha net aydınlatılmasına yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2005;44(12):1483-91.

2. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2006;2(10):536.

3. 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: Official Journal of the *American College of Rheumatology*. 1991;34(10):1218-27.

4. Garip Y, Filiz E, Kılıçarslan A, Bodur H. Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: association with disease activity, functional status and quality of life. *Archives of Rheumatology*. 2015;30(3):231-7.

5. Koop SM, Peter M, Vonkeman HE, Steunebrink LM, van de Laar MA. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy.* 2015;17(1):237.

6. Rudwaleit M, Landewé R, Van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun Jv, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.

7. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(2):282-98.

8. Pugh M. Bernard Connor (1666–1698). *Rheumatology*. 2002;41(8):942-3.

9. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. The Lancet. 2007;369(9570):1379-90.

10. Arasıl T, Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y,(eds), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000, 1577-1591.

11. JMh M. association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reiter's disease, intestinal arthropathies and behcet's syndrome. Medicine. 1974;53:343-7.

12. Sivrioğlu K, Kısım 9 Spondiloartropatiler, Kelly Romatoloji (çeviri) çeviri ed: Arasıl T, Güneş Kitabevi Ankara, 2006 s.1125-41.

13. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1962;13:291-2.

14. Bennett PH, Wood PHN, editors: Population Studies of the Rheumatic Diseases: Proceedings of the Third International Symposium, New York, June 5-10, 1966. New York, Excerpta Medica, 1968.

15. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(4):361-8.

16. 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.

17. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1000-8.

18. Feldtkeller E, Khan M, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2003;23(2):61-6.

19. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *The Journal of Rheumatology*. 1988;15(7):1109-14.

20. De Rycke L, Maas M, Tak PP, Baeten D. 'MRI-tis' in the early diagnosis of axial SpA: issues and limitations. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(11):666.

21. Bennett A, McGonagle D, O'Connor P, Hensor E, Sivera F, Coates L, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging–evident sacroiliitis and HLA–B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. Arthritis & Rheumatism: *Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(11):3413-8.

22. 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*: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2009;60(3):717-27.

23. Bennett A, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2009.

24. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. In: Seminars in arthritis and rheumatism. WB Saunders, 2015. p. 556-562.

25. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.

26. Rudwaleit Mv, Van Der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou C, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):25-31.

27. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis & rheumatism*. 2013;65(3):543-51.

28. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clinical rheumatology*. 2016;35(6):1415-23.

29. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):2038-41.

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, 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: Official *Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(2):569-78.

32. 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.

33. Yenal O, Usman O, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 1977;36(9-10):294-8.

34. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):305-9.

35. Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(3):241-9.

36. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. Current opinion in rheumatology. 2001;13(4):265-72.

37. Gran, JT; Husby, G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Seminars in arthritis and rheumatism. WB Saunders, 1993. p. 319-334.

38. Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: an update. *Current rheumatology reports.* 2007;9(5):383-9.

39. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism: *Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(4):499-505.

40. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(4):332-41.

41. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunological reviews.* 2010;233(1):162-80.

42. Fallahi S, Mahmoudi M, Nicknam MH, Gharibdoost F, Farhadi E, Saei A, et al. Effect of HLA-B* 27 and its subtypes on clinical manifestations and severity of ankylosing spondylitis in Iranian patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013;12(4):321-30.

43. Djouadi K, Nedelec B, Tamouza R, Genin E, Ramasawmy R, Charron D, et al. Interleukin 1 gene cluster polymorphisms in multiplex families with spondylarthropathies. *Cytokine*. 2001;13(2):98-103.

44. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurgical Focus.* 2008;24(1):E2.

45. Kuon W, Holzhütter H-G, Appel H, Grolms M, Kollnberger S, Traeder A, et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *The Journal of Immunology*. 2001;167(8):4738-46.

46. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA–B27/human β2-microglobulin–transgenic rats is not prevented by lack of CD8. Arthritis & Rheumatism: *Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;60(7):1977-84.

47. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *The Journal of Immunology*. 2004;173(3):1699-710.

48. Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(10):1823-8.

49. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature genetics*. 2007;39(11):1329.

50. Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010;42(2):123.

51. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(4):318-23.

52. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new?. *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):656-60.

53. Wendling D. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:304-5.

54. Granfors K, Mki-İkola O, Leirisala-Repo M: Association of gut inflammation with the increased serum Klebsiella pneumonia-specific antibody levels in patients with axial type of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:348.

55. Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1989;3(2):321-38.

56. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1971;30(3):213.

57. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine*. 2001;68(6):557-63.

58. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010;69(7):1264-8.

59. Reveille J. Spondyloarthropathies. In: Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* 2011:1099-1204.

60. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *The American journal of the medical sciences*. 1998;316(4):234-8.

61. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(1):196.

62. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, De Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2009;49(1):73-81.

63. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2002; 61(suppl 3):iii8-iii18.

64. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis-prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(3):R108.

65. Maillefert J, Aho L, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporosis International*. 2001;12(7):605-9.

66. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):955-9.

67. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1989;18:277.

68. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clinical rheumatology.* 2007;26(12):2191-4.

69. Lai K, Li P, Hawkins B, Lai F. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Annals of the rheumatic diseases.* 1989;48(5):435-7.

70. Strobel E, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clinical rheumatology*. 1998;17(6):524-30.

71. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(10):1981-5.

72. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN rheumatology*. 2011;150484.

73. Suarez-Almazor M, Russell A. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(6):973-5.

74. Van der Linden S. Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663-76.

75. Mielants H, Veys E, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De MV. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *The Journal of rheumatology.* 1991;18(10):1542-51.

76. Porzio V, Biasi G, Corrado A, De Santi M, Vindigni C, Vrti S, et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 1997;26(2):92-8.

77. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2006;20(3):451-71.

78. 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.

79. Bellamy N: Musculoskeletal Clinical Metrology. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1993, 225-45.

80. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2005;23(5):S133.

81. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international.* 2005;25(4):280-4.

82. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology.* 1994;21(12):2286-91.

83. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the bath ankylosing spondylitis and dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatology international.* 2005;25(8):612-8.

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

85. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of rheumatology.* 1994;21(9):1694-8.

86. Haywood K, Garratt A, Jordan K, Dziedzic K, Dawes P. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology*. 2004;43(6):750-7.

87. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(12):1811-8.

88. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(1):47-53.

89. Fernandez-Espartero C, de Miguel E, Loza E, Tomero E, Gobbo M, Descalzo M, et al. Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(7):1350-5.

90. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewe R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2003;62(2):127-32.

91. Mander M, Simpson J, McLellan A, Walker D, Goodacre J, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1987;46(3):197-202.

92. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2003;62(1):20-6.

93. Duruöz M, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatology international.* 2013;33(11):2717-22.

94. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Care & Research. 2004;51(1):14-9.

95. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *The Journal of rheumatology.* 1999;26(4):988-92.

96. Creemers M, Franssen M, Van't Hof M, Gribnau F, Van de Putte L, Van Riel P. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(1):127-9.

97. 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.

98. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, van der Linden S, Kushner I. Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 1989;48(2):99-103.

99. Jung SY, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Medical Journal.* 2007;48(2):218-24.

100. Linden S HD, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris E, eds. Kelley´s Text Book of Rheumatology, 2005:1125-1141.

101. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 1989;48(8):628-31.

102. Dihlmann W, Delling G. Disco-vertebral destructive lesions (so-called Andersson lesions) associated with ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiology.* 1978;3(1):10-6.

103. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 1998;24(4):697-735.

104. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients–baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. Arthritis research & therapy. 2015;17(1):378.

105. Unlü E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *The Journal of rheumatology*. 2007;34(1):110-6.

106. Will R, Bhalla A, Palmer R, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *The Lancet.* 1989;334(8678-8679):1483-5.

107. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):978-91.

108. Braun J, Van Der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best* P*ractice & Research Clinical Rheumatology.* 2002;16(4):573-604.

109. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournié B. Spondyloarthropathy with entheseal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine.* 2004;71(6):557-62.

110. Yagan R, Khan M. Confusion of roentgenographic differential diagnosis between ankylosing hyperostosis (Forestier's disease) and ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology.* 1983;2(3):285-92.

111. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, Akkoc Y, Kirazli Y, Keser G. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):449-57.

112. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatic diseases*. 2012;15(3):229-38.

113. 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.

114. Bodur H, Sivas F, Yilmaz O, Ozgocmen S, Gunaydin R, Kaya T, et al. Turkish League Against Rheumatism national recommendations for the management of ankylosing spondylitis/Turkiye romatizma arastirma ve Savas dernegi Ankilozan spondilit ulusal tedavi onerileri. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2011;26(3):173-87.

115. Song I, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & rheumatism*. 2008;58(4):929-38.

116. Soubrier M, Rosenbaum D, Tatar Z, Lahaye C, Dubost J-J, Mathieu S. Vascular effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Joint Bone Spine*. 2013;80(4):358-62.

117. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007;74(4):346-52.

118. 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.

119. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2012;51(8):1388-96.

120. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):722-31.

121. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane database of systematic reviews. 2013(2).

122. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(1):124-6.

123. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(suppl 3):iii40-iii50.

124. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(1):243-6.

125. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64(2):229-34.

126. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2003;48(6):1667-75.

127. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1241-8.

128. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries: NIHR Journals Library; 2007.

129. 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.

130. Batmaz I, Sarıyıldız MA, Dilek B, Bez Y, Karakoç M, Cevik R. Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatology international.* 2013;33(4):1039-45.

131. Wei JCC, Baeten D, Sieper J, Deodhar A, Bhosekar V, Martin R, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies. *International journal of rheumatic diseases.* 2017;20(5):589-96.

132. Fox MW, Onofrio BM, Kilgore JE. Neurological complications of ankylosing spondylitis. *Journal of neurosurgery.* 1993;78(6):871-8.

133. CLASSIFICATION OF CHRONIC PAIN. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl, 1986, 3.S1

134. Merskey H, Bogduk N. IASP pain terminology. Classification of Chronic Pain. 1994:209-14.

135. Treede R-D, Jensen TS, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-5.

136. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *Bmj*. 2009;339:b3002.

137. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Cmaj*. 2006;175(3):265-75.

138. Scadding J, Koltzenburg M. Neuropathic pain. *Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation.* 2003;3:8-14.

139. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The lancet*. 1999;353(9168):1959-64.

140. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1999;100:12-24.

141. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Der Anaesthesist*. 2000;49(5):373-86.

142. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *The Clinical journal of pain.* 2000;16(Suppl 2):S12-20.

143. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *Journal of Neuroscience.* 1996;16(15):4733-41.

144. Berker E. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* Mart. 2005:1-5.

145. Bennett GJ. Does a neuroimmune interaction contribute to the genesis of painful peripheral neuropathies? *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(14):7737-8.

146. Watkins L, Maier S. Neuropathic pain: the immune connection. *Pain Clinical Updates*. 2004;12(1):1-4.

147. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;100:7-11.

148. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs & aging*. 2002;19(12):929-45.

149. Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain medicine*, 2004; 5 (suppl-1):S48-S59.

150. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain practice*. 2003;3(1):8-21.

151. Finnerup NB, Otto M, McQuay H, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.

152. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.

153. McQuay H, Tramer M, Nye B, Carroll D, Wiffen P, Moore R. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996;68(2-3):217-27.

154. Tan E, Nöropatik Ağrı, *Türk Nöroloji Dergisi*. 2004;10(5):390-400.

155. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(10):41-52.

156. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen B, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2001;56(2):184-190.

157. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Medicinal research reviews.* 1999;19(2):149-77.

158. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. E*uropean Neuropsychopharmacology*. 2006;16:S128-S33.

159. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45:13-8.

160. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-6.

161. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion.* 2006;22(10):1911-20.

162. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *The Journal of Pain*. 2006;7(4):281-9.

163. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136(3):380-7.

164. Rifbjerg-Madsen S, Christensen A, Christensen R, Hetland M, Bliddal H, Kristensen L, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. PloS one. 2017;12(7):e0180014.

165. Külcü DG, Batibay S, Achmet GÖCC, MESCİ N. The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(2):257-65.

166. Mesci E, Mesci N, Madenci E, Kadıoğlu Aİ. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Nöropatik Ağrı. *BOĞAZİÇİ TIP DERGİS*İ.

167. Garip Y, Eser F, Kılıçarslan A, Bodur H. Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: association with disease activity, functional status and quality of life. *Arch Rheumatol.* 2015;30:231-7.

168. Choi J-H, Lee S-H, Kim H-R, Lee K-A. Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2018;37:3077-86.

169. Gok K, Cengiz G, Erol K, Ozgocmen S. Neuropathic pain component in axial spondyloarthritis and the influence on disease burden. JCR: *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):324-7.

170. Meirinhos T, Aguiar R, Ambrósio C, Barcelos A. A7. 6 Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(Suppl 1):A76-A.

171. Ji Y, He Y, Nian X, Sun E, Li L. Inflammatory or Neuropathic Pain: Characteristics and Their Relationships with Disease Activity and Functional Status in Axial Spondyloarthritis Patients. *Pain Medicine*. 2018.

172. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates. *Pain*. 2015;156(2):297-304.

173. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis & Rheumatism.* 2013;65(6):1494-503.

174. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, Mapplebeck JC, Davis KD, Inman RD. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(7):410.

175. López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, González-Navas C, Calvo-Gutiérrez J, Castro-Villegas MC, et al. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clinical rheumatology*. 2018;37:1581-8.

176. Failde I, Dueñas M, Ribera MV, Gálvez R, Mico JA, Salazar A, et al. Prevalence of central and peripheral neuropathic pain in patients attending pain clinics in spain: factors related to intensity of pain and quality of life. *Journal of pain research*. 2018;11:1835.

177. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Care & Research*. 2005;53(1):5-11.

178. Stebbings SM, Treharne GJ, Jenks K, Highton J. Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clinical rheumatology*. 2014;33(10):1467-74.

179. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: analysis from a longitudinal observation cohort. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2354-60.

180. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD open. 2015;1(Suppl 1):e000053.

181. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual review of neuroscience*. 2009;32:1-32.

182. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain*. 2009;10(9):895-926.

7. EKLER

EK-1: Vizüel Analog Skala (VAS)

İstirahat:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10.

Ağrısız En şiddetli ağrı

Hareket:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrısız En şiddetli ağrı

Yorgunluk:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç yorgun değil Aşırı yorgun

EK-2: PainDETECT Nöropatik Ağrı Skalası

painDETECT

AĞRI ANKETİ

Tarih: **Hasta:** **Adı:** **Soyadı:**

Ağrınızı **şimdi**, şu anda nasıl değerlendirirsiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok En fazla

Geçtiğimiz dört hafta boyunca **en şiddetli** ağrınız ne kadar şiddetli idi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok En fazla

Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız **ortalama** ne kadar şiddetli idi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok En fazla

Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:

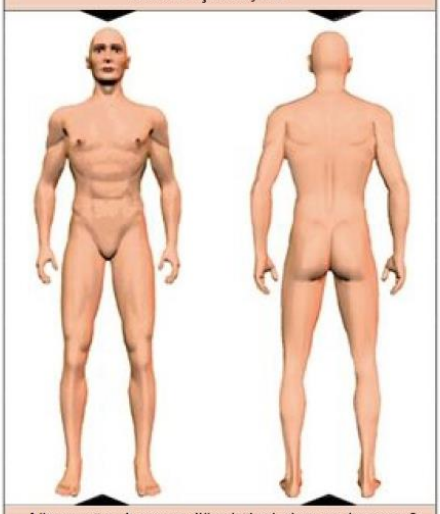

Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐


Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı ☐


Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları ☐


Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐

Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz



Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?

evet ☐ hayır ☐

Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.

İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırgan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırmak gibi) ağrıyı tetikliyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

(Doktor tarafından doldurulacaktır)

Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

Toplam puan **35 puan üzerinden**

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920

© 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Turkish - Final version

painDETECT

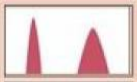
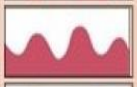
Ağrı Anketinin Puanlaması

Tarih: ..... Hasta: Adı: ..... Soyadı: .....

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan ☐☐

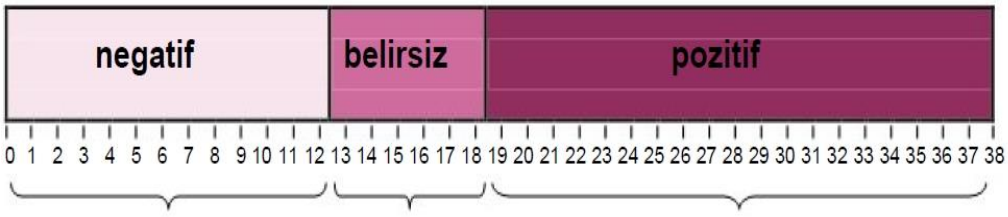
Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:

	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	0	
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	-1	İşaretli ise veya
	Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları	+1	İşaretli ise veya
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	+1	İşaretli ise
	**Yansıyan ağrı?**	+2	Evet ise

Son puan ☐☐

Tarama sonucu

Son puan



Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı komponentinin varlığını taramak amacıyla kullanılır.

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920
© 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Turkish - Final version

EK-3: Douleur Neuropathique En 4 Question (DN4) Nöropatik Ağrı Anketi

Aşağıdaki sorgulamada aşağıdaki 4 sorunun her bir şıkkı için işaretleyiniz:

Hastayla Görüşme

1. Ağrınız aşağıdakilerden bir ya da birkaçı ile karekterize mi?

	Evet	**Hayır**
Yanma		
Ağrılı soğuk		
Elektrik şoku		

2. Ağrı aynı alanda aşağıda ki semptomlardan bir veya birkaçı ile beraber mi?

	Evet	**Hayır**
Karıncalanma		
İğnelenme		
Hissizlik		
Kaşınma		

Hastanın Muayenesi

3. Ağrının olduğu yerde fizik muayene ile aşağıda ki karekteristik özelliklerden bir ya da birkaçı ortaya konulabiliyor mu?

	Evet	**Hayır**
Dokunma ile hipoestezi		
İğne ile hipoestezi		

4. Ağrılı alanda aşağıdaki ile ağrıya sebep oluyor mu veya arttırabiliyor mu?

	Evet	**Hayır**
Fırçalamayla		

EK-4: Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
GİYİNME/ GENEL BAKIM				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
OTURUP/ KALKMA				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
YEMEK YEME				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
HİJYEN				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
UZANMA				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir				
raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				
KAVRAMA				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

EK-5: Nottingham Sağlık Profili (NHP)

Aşağıda insanların günlük hayatta karşılaşabilecekleri bazı problemler sıralanmıştır. Listeye bakınız ve şu arıda sahip olduğunuz problem için **Evet**, olmadığınız problem için **Hayır** kutucuğunu işaretleyiniz. Lütfen her soruyu cevaplayınız. Emin değilseniz, şu anda en doğru olduğunu düşündüğünüz cevabı işaretleyiniz.

	Ağrı	Evet	Hayır
1	Merdivenleri inerken ve çıkarken ağrım oluyor.	❑05.83	❑0
2	Ayakta durduğum zaman ağrım oluyor.	❑08.96	❑0
3	Pozisyonumu değiştirirken ağrım oluyor.	❑09.99	❑0
4	Oturduğum zaman ağrım oluyor.	❑10.49	❑0
5	Yürüdüğüm zaman ağrım oluyor.	❑11.22	❑0
6	Geceleri ağrım var.	❑12.91	❑0
7	Dayanılmaz ağrılarım var.	❑19.74	❑0
8	Sürekli ağrılar içindeyim	❑20.86	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

	Duygusal Reaksiyonlar	Evet	Hayır
1	Olaylar beni zorluyor	❑10.47	❑0
2	Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	❑09.31	❑0
3	Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	❑07.22	❑0
4	Günler zor geçiyor	❑07.08	❑0
5	Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	❑09.76	❑0
6	Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	❑13.99	❑0
7	Endişelerim gece uyumama engel oluyor	❑13.95	❑0
8	Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	❑16.21	❑0
9	Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	❑12.01	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

	Uyku	Evet	Hayır
1	Uyku ilacı alıyorum	❑22.37	❑0
2	Sabah erken saatte istemeden uyanıyorum	❑12.57	❑0
3	Gece uykum kaçıyor	❑27.26	❑0
4	Uyumakta güçlük çekiyorum	❑16.10	❑0
5	Gece uykum çok kötü	❑21.70	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

S. M. Hunt, J. McEwen (1985) J R Coll Gen Pract. 1985 Apr; 35(273): 185–188

1. Bölüm Toplam Profil Puanı (0-600): ----------

2. Bölüm Toplam Profil Puanı (0-7): ----------

	Sosyal İzolasyon	Evet	Hayır
1	Kendimi yalnız hissediyorum	❑22.01	❑0
2	İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	❑19.36	❑0
3	Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	❑20.13	❑0
4	İnsanlara yük olduğumu düşünüyorum	❑22.53	❑0
5	İnsanlarla geçinmek güç geliyor	❑15.97	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

	Fiziksel Aktivite	Evet	Hayır
1	Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	❑11.54	❑0
2	Eğilmek benim için çok zor	❑10.57	❑0
3	Hiç yürüyemiyorum	❑21.30	❑0
4	Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	❑10.79	❑0
5	Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	❑09.30	❑0
6	Giyinirken zorlanıyorum.	❑12.61	❑0
7	Uzun süre ayakta duramıyorum	❑11.20	❑0
8	Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	❑12.69	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

	Enerji	Evet	Hayır
1	Enerjim Kısa sürede tükeniyor.	❑24.00	❑0
2	Her şey çaba harcamamı gerektiriyor.	❑36.80	❑0
3	Her zaman yorgunum	❑39.20	❑0
	Alt Bölüm Toplam Puanı (0-100)	------	

Bölüm 2	Toplam Skor (0-7)	------	
	Sağlık durumunuz nedeniyle aşağıdaki durumlarda problem yaşıyor musunuz?	Evet	Hayır
1	Çalıştığınız işte	❑1	❑
2	Yemek, temizlik, tamir gibi işlerinde	❑1	❑
3	Dışarı çıkmak, arkadaş ziyareti, sinema gibi sosyal faaliyetlerde	❑1	❑
4	Evdeki diğer insanlarla ilişkilerde	❑1	❑
5	Cinsel hayatınızda	❑1	❑
6	Hobi gibi aktiviteler yapmakta	❑1	❑
7	Tatil zamanlarında	❑1	❑

EK-6: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Ölçeği (ASQoL)

Aşağıda ankilozan spondilit hastaları için oluşturulmuş bazı durumları bulacaksınız. Lütfen bu durumu dikkatle okuyun. Eğer durumunuza uygunsa evet, değilse hayır işaretleyin. Şu anda durumunuza uygun olan yalnız bir cevabı işaretleyin.

	Evet (1)	Hayır (0)
1. Durumum gidebileceğim yerleri sınırlıyor.		
2. Bazen ağlamaklı hissediyorum.		
3. Giyinmekte zorlanıyorum.		
4. Ev işlerini yapabilmek için çaba sarf ediyorum.		
5. Uyumak güç oluyor.		
6.Ailemle / arkadaşlarımla aktivitelere katılamıyorum.		
7. Her zaman yorgunum.		
8. Dinlenmek için durmam gerekiyor.		
9. Dayanılmaz ağrılarım var.		
10. Sabahları hareket etmem uzun zaman alıyor.		
11.Bahçe işlerini yapamıyorum.		
12. Kolayca yoruluyorum.		
13. Sıklıkla sinirlerim bozuluyor.		
14. Ağrı her zaman var.		
15. Kaçmaya ihtiyacım olduğunu hissediyorum.		
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.		
17. Durumum beni hüzünlendiriyor.		
18. İnsanları üzdüğüm için mutsuz oluyorum.		
Toplam Skor		

EK-7: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Uyandıktan itibaren olan rahatsızlığınızın seviyesini genel olarak nasıl tarif edersiniz?

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

6 Uyandıktan itibaren olan sabah tutukluğunuz ne kadar sürede geçmektedir?

Yok | | | Çok Daha Uzun

Yarım Saat 1 Saat 1,5 Saat 2 Saat

A. Calin, J.-P. Nakache Rheumatology 1999;38:878–882

$$\text{BASDAI SKORU} = \frac{1+2+3+4+\left\{\frac{(5+6)}{2}\right\}}{5} =$$

Hastanın BASDAI Skoru (0-10): _____

EK-8: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFİ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ___/___/_____

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

Örnek — Kolay 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 İmkânsız — 5

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

Calin, A., et al. (1994) Journal of Rheumatology, Vol 21, 2281-5

$$\text{BASFI SKORU} = \frac{1+2+\cdots+10}{10} =$$ Hastanın BASFI Skoru (0-10): _____

EK-9: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMİ)

	1	2	3
Tragus Duvar Mesafesi	<15	15-30	>30cm
Lomber Fleksiyon	>4	2-4	< 2cm
Servikal Rotasyon	>70	20-70°	<20°
Lomber Lateral Fleksiyon	>10	5-10	<5cm
İntermalleolar Mesafe	>100	70-100	<70cm
TOPLAM SKOR:			