

Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansımaları

The reflection of disease progression in axial spondylarthritis to the imaging

● Servet Akar, Dilek Solmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Spondiloartritler (SpA), güncel klinik sınıflamalara göre periferik ve aksiyal ağırlıklı olarak değerlendirilmektedir. Aksiyal SpA (axSpA) tanımı temel olarak enflamatuvar bel ağrısına ek olarak görüntüleme bulguları (direkt grafi veya manyetik rezonans) veya ilişkili klinik bulguları içermektedir. Hastalık seyrinde progresyonun en önemli belirleyicisi yeni kemik oluşumudur ve tedavide ana hedeflerden biri yeni kemik oluşumunun engellenmesidir. Bu sayede önemli bir morbidite kaynağı kontrol edilmiş olacaktır. Günümüzde yeni kemik oluşumunun değerlendirildiği standart yöntem direkt grafilerdir. Sakroiliak eklem grafisi özellikle tanı ve sınıflandırmada büyük öneme sahipken progresyon için önemi sınırlıdır. Spinal grafiler hastalık progresyonunun takibinde kullanılmaktadır. Tanımlanmış lezyonlardan oluşan çeşitli skorlar aracılığı ile takipler yapılmaktadır. Bu derlemede axSpA seyrinin ve progresyonunun değerlendirilmesi için kullanılan görüntüleme yöntemleri ve skorlama sistemleri gözden geçirilecektir. Kullanılmakta olan yöntemlerin hastalık takibine olan katkılarının yanı sıra kısıtlılıklarına da değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Aksiyal spondiloartrit, görüntüleme, radyolojik progresyon, yeni kemik oluşumu

Abstract

Spondyloarthritis (SpA) is currently evaluated as predominantly peripheral or axial according to the current classification. The definition of axial SpA (axSpA) has been included imaging findings (X-rays or magnetic resonance imaging) or associated clinical findings in addition to chronic back pain. New bone formation is the most important predictors of disease progression. Therefore it is the main target of disease management. Prevention of new bone formation might control an important cause of morbidity. X-rays are currently the standard method in evaluating the new bone formation. Sacroiliac joint graphs are recognized as key imaging in the diagnosis and classification, but its importance is limited in progression. Spinal X-rays are used in the follow-up of disease progression. Various radiographic scores, which are consisted of defined lesions, are used for progression. In this review, the imaging methods and scoring systems which are used to evaluate the disease course or progression of axSpA will be evaluated. In addition to the contribution of these methods used to follow up, the limitations also will be discussed.

Keywords: Axial spondyloarthritis, imaging, radiographic progression, new bone formation

Giriş

Spondiloartritler (SpA) ortak genetik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri nedeni ile bir çatı altında incelenen bir grup kronik sistemik enflamatuvar bir hastalığı temsil etmekte üzere kullanılan bir kavramdır. Ortak klinik özellikleri arasında öncelikle sakroiliak eklem olmak üzere aksiyal iskelet tutulumu, periferik eklem ve entezis bölgelerinde enflamasyona yol açmaları sayılabilmektedir. Ayrıca bu grup hastalarda başta HLA-B27 olmak üzere ortak genetik yatkınlık faktörleri yanında akut anterior üveit, enflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis gibi eklem dışı tutulumlar da diğer ortak özellikler arasında yer almaktadır. Son dönemde bu alanda en önemli gelişmelerden birisi hastalığın ağırlıklı

klinik tutulumuna göre periferik (artrit, daktilit veya entezit) ve aksiyal (sakroiliak eklem ve/veya omurga tutulumu) SpA (axSpA) olarak sınıflanmasıdır.^[1-3]

AxSpA kavramı içerisinde; 1- radyografik olarak şüphesiz sakroiliitin görüldüğü önceleri ankilozan spondilit (AS) olarak adlandırılan ve son zamanlarda daha çok radyografik (r-) axSpA grubu olarak anılan hastalar ile 2- radyografik sakroiliitin görülmediği non-radyografik (nr-axSpA) hastaları yer almaktadır.

Romatolojik hastalıklarda klinik bulgularının ortaya çıkmasında enflamasyon, yapısal hasar ve tamir süreçleri rol oynamaktadır ve tüm bu süreçler genelde tedavide kullanılan ajanların hastalığı modifiye edip etmediğinin

İletişim / Correspondence:

Servet Akar, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 244 02 85 ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3734-1242

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



ortaya konulmasında temel kavramlar arasında sayılmaktadır. Özellikle axSpA grubu hastalarda hastalığın en korkulan komplikasyonu olarak yeni kemik oluşumu ve bununla ilişkili olarak fonksiyonel kısıtlılık gelişimi sayılabilir. Nitekim SpA'da tedavi hedefleri arasında hastalığın ağrı ve enflamasyon başta klinik bulguların iyileştirilmesi, fonksiyonların korunması ve iyileştirilmesi yanında yapısal hasarın engellenmesi veya yavaşlatılması sayılmaktadır.^[4]

Spondiloartrit tanısında ve izleminde hala direkt grafiler en önemli araçlar olmasına karşın direkt grafide görülecek lezyonların (erozyon ve eklem aralığında daralma gibi hasar lezyonları ile skleroz ve yeni kemik oluşumu gibi tamir lezyonlarının) doğrudan enflamasyonu göstermedikleri ve genelde ortaya çıkabilmeleri için yıllara ihtiyaç duyulduğu çok iyi anlaşılmıştır. Oysa bilgisayarlı tomografi (BT) direkt grafide görülebilecek bu lezyonlar için çok daha duyarlı bir yöntem olmasına karşın uzun yıllardır birlikte getirdiği iyonize radyasyon dozu nedeni ile yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise enflamasyonun kendisinin tespit edilebilmesine ve dolayısı ile hastalığın daha erken tanınmasına olanak sağlamıştır.^[5] Nitekim 2009 yılına kadar tanı ve sınıflamada kullanılan tek görüntüleme aracı olarak direkt grafi kullanılırken Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti [Assessment of Spondyloarthritis International Society; (ASAS)] axSpA^[1] sınıflama kriterlerinin öne sürülmesinden sonra MRG önemli bir alternatif görüntüleme aracı haline gelmiştir.

Bu bölümde okuyucuların axSpA grubu hastalarda kullanılabilir görüntüleme yöntemleri ile birlikte progresyon kavramı ve progresyonu tanımlamada kullanılabilir yöntemler veya skorlama sistemlerinden bahsedilecektir.

Aksiyal Spondiloartritte Kullanılabilir Görüntüleme Yöntemleri

Sakroiliak Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafiler

Standart antero-posterior (AP) pelvik grafiler hala axSpA tanı ve sınıflama ve takibinde ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. Ancak eklem gereğ yukarıdan aşağıya gerekse arkadan öne kavisli bir seyir göstermesi nedeni ile, üç boyutlu bir anatomik yapıyı iki boyuta indirgemeye çalışan AP (Şekil 1a) grafilerin değerlendirmesi, oldukça deneyimli okuyucular için bile, bazen zor olabilmektedir. Bu nedenle AP görüntülerin yanında oblik ve Ferguson görüntülerinin kullanılması ileri sürülmüştür.

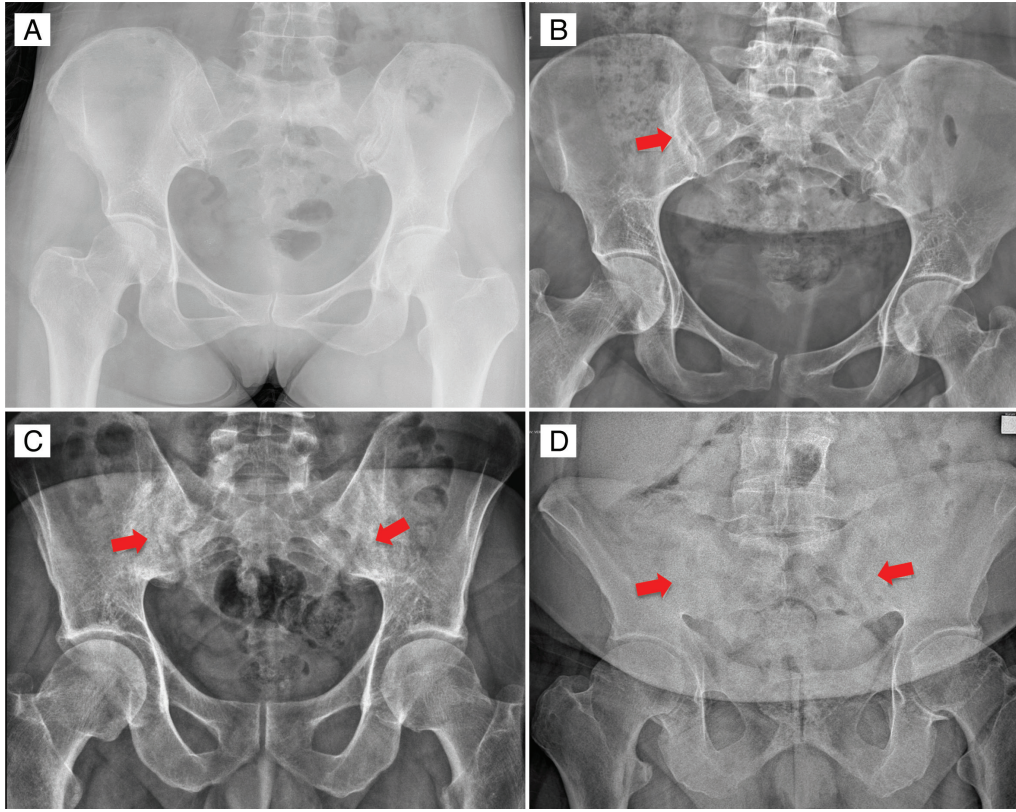
Oblik sakroiliak eklem grafileri (Şekil 1c); hasta 25-30° rotasyonda iken elde edilir ve ön ve arka eklem kenarlarının üst üste gelmesini temin etmek amacı ile çekilir. Ferguson görüntüleri (Şekil 1b) pelvis orta kesiminde tübe kraniyale göre 30-35° açı verilmesi ile elde olunur. Bu görüntülerde simfizis pubis izdüşümünün sakrum üzerine getirilmesi ile sakroiliak eklemlerin görüntülenmesine engel olunmaya çalışılır.^[6] Ancak çoğunlukla bu tip özellikteki görüntülemeler ek bilgi sağlamazken hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu da artırabilmektedir. Bu nedenle ASAS hem sakroiliak eklemler hem de kalça eklemlerinin tümünü değerlendirmesine olanak sağlaması nedeniyle pelvis AP grafilerin kullanılmasını önermektedir.^[7]

Standart grafilerde ilk görülen değişiklik genellikle erozyon veya parsiyel ankiloz nedeniyle olabilecek eklem sınırlarının silikleşmesidir. Erozyon genellikle eklem yüzlerinin testere dişleri gibi girintili çıkıntılı görülmesine neden olur ve çok belirgin erozyonlar eklem mesafesinin yalancı şekilde genişlemiş gibi görülmesine yol açabilir (Şekil 2a-c).



Şekil 1. Sakroiliak eklem için direkt grafi ile değerlendirilme yöntemleri

- A. Pelvis antero-posterior grafi
- B. Pelvis Ferguson grafi
- C. Sakroiliak eklem oblik grafi



Şekil 2. Modifiye NewYork kriterlerine göre sakroiliit dereceleri;
 A. Evre 1 Şüpheli bulgular
 B. Evre 2 Skleroz artışı ve minimal erozyon (kırmızı ok)
 C. Evre 3 Eklem aralığında daralma ve lokalize ankiloz alanları (kırmızı oklar)
 D. Evre 4 bilateral total ankiloz (kırmızı oklar)

Çoğu kez ilk değişiklikler iliak tarafta korteksin daha ince olması nedeniyle bu tarafta gözlenir. İlerleyen dönemde skleroz ve yeni kemik oluşumuna bağlı olarak önce parsiyel daha sonra total ankiloz görülür. Ancak eklem yerleşimi nedeniyle her zaman çok açık şekilde tanınamayabilir ve daha önceki grafilerle karşılaştırılması ya da BT veya MRG gibi kesitsel görüntülemeye olanak sağlayan yöntemler ile gösterilebilir.^[7]

Direkt grafilerde modifiye New York kriterlerine sakroiliak eklemlerde görülebilecek değişiklikler 5 evre olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).^[8] Bu kriter setinde şüphesiz sakroiliit veya r-axSpA veya AS varlığı için iki taraflı evre 2 veya tek taraflı en az evre 3 sakroiliit varlığı gereklidir. Bu nedenle daha düşük evre değişikliklerin varlığı tanınmamaktadır.

AS'li hastalarda 4 yıla varan takip süresinde sakroiliak eklemlerde progresyonun %9 oranında görüldüğü ve bu açıdan sakroiliak eklem değişikliklerinin takibinin minör öneme sahip olduğu bildirilmiştir^[9] ancak nr-axSpA hastalarında yıllık progresyon açısından takibin uygun olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. Modifiye New York kriterlerinde tanımlanmış sakroiliak eklem değişikliklerinin evrenmesi (Şekil 2a-d)

Evre	Tanımlama
Evre 0	Normal
Evre 1 (Şekil 2a)	Şüpheli değişiklikler
Evre 2 (Şekil 2b)	Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
Evre 3 (Şekil 2c)	Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında -Genişleme -Daralma -Parsiyel ankiloz görülmesi
Evre 4 (Şekil 2d)	Siddetli anormallik: total ankiloz

Direkt grafide sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinin tekrarlanabilirliği ve gözlemcilerin kendisi ve birbirleri olan fikir birliği konusunda uzun süredir bazı kaygılar mevcuttur. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada^[10] klinik romatolog tarafından axSpA tanısı düşünülen ve 81/104'ü (%78) ASAS axSpA kriterlerini karşılayan (geri kalan 23 hastanın 19'unda MRG pozitif) hastanın direkt grafileri 2 deneyimli kas-iskelet radyoloğu ve 5 romatolog tarafından değerlendirilmiş. Tüm okuyucuların standart kalibrasyon

eğitimi almaları sağlanmış olmasına ve değerlendiriciler arası uyum %94 olarak bildirilmesine rağmen, modifiye New York sınıflaması için ortalama κ (kappa) değeri 0,39 bildirilmiştir. Kas-iskelet radyologları için bahsi geçen değerler %80 ve 0,46 iken en deneyimli romatologlar ile radyologlar arası uyum değerleri %87 ve %78 iken κ değerleri 0,55 ve 0,36 olarak bildirilmiştir. Yani en iyimser tahminler bile okuyucular arası uyumun orta derecede olduğu bulunmuştur. Bu durum daha önceki gözlemlerle de oldukça paralellik göstermektedir. Öte yandan aynı çalışmada erozyonun en düşük fikir birliği (%25) görülen bulgu olduğu ve diskordan sınıflama için olasılık oranı (OR) değerinin 13,5 olduğu da belirtilmiştir.

Diğer Aksiyal İskelet Yapılarının Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafiler

AxSpA hastalarında özellikle r-axSpA'da sakroiliak eklemlerin tutulumundan sonra hastalığın omurganın bel, sırt ve boyun bölgelerinde de tutuluma neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Nitekim nr-axSpA hastalarında omurgayı ilgilendiren yapısal hasarın bazalde daha düşük olduğu ve ilerleyen dönemlerde de daha yavaş geliştiği anlaşılmıştır. AxSpA'da, özellikle reaktif ve psöriyatik artritte olmak üzere bazı hastalarda omurgada atlamalı seyir gözlenirse de genellikle seyir asendan olmaktadır. Çoğu kez ilk tutulum üst lumbosakral ve torakolomber bileşkede başlar, ardından mid-torakal ve servikal omurga etkilenir. Tek başına servikal omurga tutulumu ise oldukça nadirdir. Omurga tutulumu nedeniyle direkt grafide genellikle gözlenebilecek lezyonlar öncelikle entezis bölgelerinde enflamasyona sekonder gelişen değişiklikler olarak dikkat çeker ve bunların önünde de intervertebral diske ait anulus fibrozisin en dış kesimlerinin vertebra köşelerine yapıştığı yer gelmektedir. Bu şekilde görülebilecek lezyonlar:

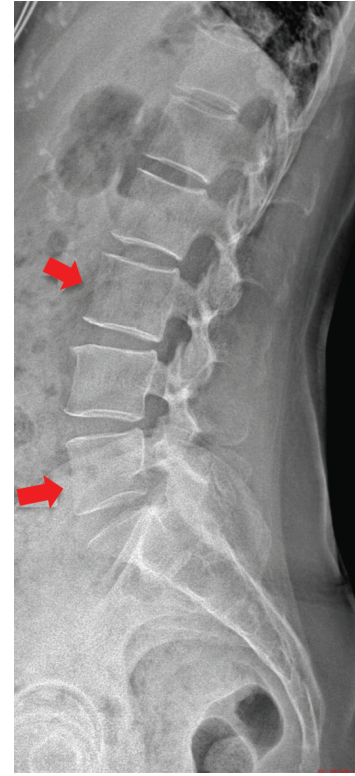
-Andersson tip A lezyonları; vertebra end plate'lerinde dikkat çeken küçük, lokal merkezi erozyonlar ki çoğu belirti vermez ve enfeksiyon ve diğer nedenlerle gözlenen end plate lezyonlarından farklı olarak bir süre değişmeden kalırlar.

-Romanus lezyonları; vertebra köşelerinde genellikle ön köşelerinde gözlenen periferik erozyonlar. İlerleyen dönemde erozyonlar ile birlikte periosteal proliferasyona bağlı olarak vertebra kenarlarının konkavitesini kaybederek karelenmesi (squaring) (Şekil 3).

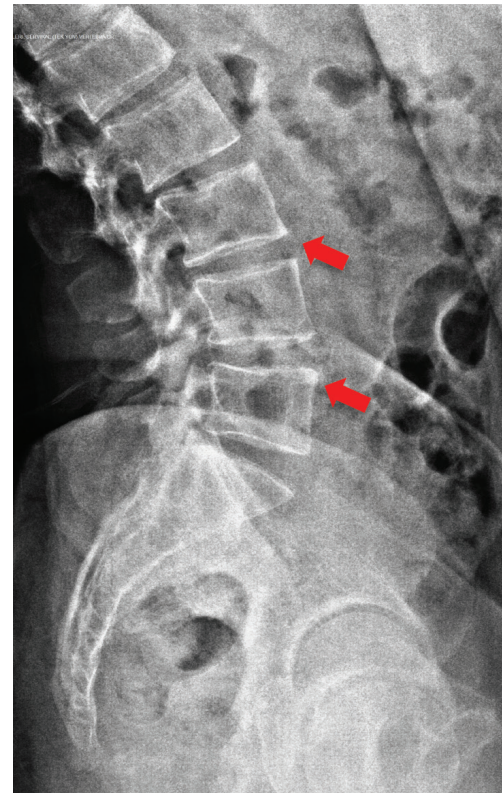
-Vertebra köşelerinde reaktif skleroz gelişimi yani parlaklık artışı (the shiny corner) (Şekil 4).

-Vertebra köşelerinde yeni kemik gelişimi sindesmofit ve bunların köprüleşmesi (Şekil 5). Genellikle AS'de ve enteropatik artritte gözlenen sindesmofitler vertebra köşelerinden (marjinal) gelişen ince ve simetrik (üst

vertebranın alt köşesinden ve alt vertebra köşesinden beraberce) gelişirler. Ancak bazen psöriyatik artrit ve reaktif artritte daha fazla olmak üzere non-marjinal (vertebra



Şekil 3. Lomber vertebralarda kareleşme (kırmızı oklar)



Şekil 4. Lomber vertebra köşelerinde parlaklık artışı (kırmızı oklar)

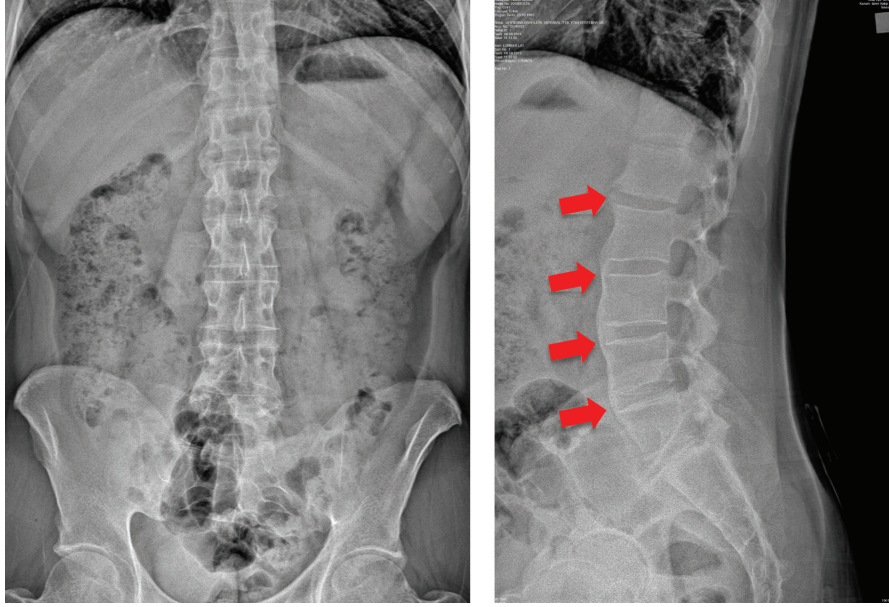
cisminden başlayan), kaba ve asimetrik sindesmofit gelişimi de gözlenebilir. Ayrıca tüm bu değişikliklerin genellikle vertebranın ön köşelerinde görülmesi ve tarif edilmesine karşın arka köşelerinde de gözlenebileceği hatırlanmalıdır.

-Bambu kamışı omurga; progresif sindesmofit büyümesi ve paravertebral yumuşak dokuların olaya katılması ile intervertebral disk mesafesinde köprülenmesi (Şekil 6).

-Omurgada yukarıda sayılan tüm değişikliklerin ön elemanlarda gerçekleştiği dikkat çekecektir. Ancak omurganın posterior yapılarının da etkilenebileceği hatırd tutulmalıdır. Özellikle faset eklemleri tutan enflamasyon

erken evrede direkt grafide değişiklik oluşturmazken geç dönemde yeni kemik gelişimi ile faset eklem ankilozuna yol açar (Şekil 7). Bu durumu hastalıkta AP görüntülerde vertebra cisminin arkasında 2 paralel band şeklinde sklerotik bir hatta (ikili ray manzarası) ve interspinal ligamanın ossifikasyonu da eklenirse üçlü ray manzarasına yol açar.^[7]

Yukarıda tanımlanan değişikliklerin izlenmesinde genelde lumbosakral vertebra AP ve lateral görüntüleri ile servikal lateral görüntüler kullanılmaktadır. Gerek günlük klinik pratikte gerekse klinik çalışmalar için genelde torakal vertebra grafileri ile servikal AP projeksiyonlar



Şekil 5. Lomber vertebra köşelerinde yeni kemik oluşumu (sindesmofit) ve köprülenmeler (kırmızı oklar)



Şekil 6. Servikal ve lomber omurgalarda bambu kamışı omurga görünümü

kullanılmamaktadır. Nitekim torakal vertebra için akciğer, servikal vertebra AP görüntüler içinde diğer yapıların süperpozisyonu değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Hastalık Seyrinin Takibinde Sakroiliak Eklem Grafileri

Direkt grafiler yukarıda tanımlanan tanısız bulgular ile klinisyene yardımcı oldukları gibi hastalığın takibinde de yardımcı olabilir. Aksiyal SpA'lı hastaların doğal seyri hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Genel olarak nr-axSpA hastalarının daha kısa hastalık süresi ve daha az radyografik yapısal hasar sahibi olmalarına rağmen AS veya r-axSpA ile benzer hastalık yüküne sahip oldukları yani hastalık aktivite ve fonksiyonlarının benzer olduğu bilinmektedir. Ancak yine de nr-axSpA için hastalık progresyonu denildiğinde şüphesiz radyografik sakroilit veya r-axSpA gelişimi anlaşılmaktadır. Gerek tanımlamanın göreceli yeni olması gerekse bu konudaki longitudinal çalışmaların az sayıda olması nedeni ile yeterli veri bulunmamaktadır. Undiferansiye SpA hastalarının AS'ye progresyon hızını değerlendiren çalışmaların yakın zamandaki bir meta-analizinde^[11] havuzlanmış progresyon hızı 0,323 [%95 güven aralığı (GA) 0,257-0,389] bulunmuş ve progresyon için önemli belirleyici olarak takip süresi bildirilmiştir. Nitekim progresyon hızı 5 yılda 0,220 (%95 GA 0,110-0,330), 8 yılda 0,291 (%95 GA 0,257-0,399) ve 10 yılda 0,399 (%95 GA



Şekil 7. Servikal faset eklem artrozu (kırmızı oklar)

0,190-0,608) olarak tahmin edilmiştir. Yine bu çalışmada Asya kökenli çalışmalarda daha yüksek progresyon rakamları verildiği de not edilmiştir. Ancak bu meta-analize konu olan çalışmaların ASAS sınıflaması dışında Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu veya Amor kriterlerine göre sınıflanan hastaları dahil ettikleri ve bazalde çok farklı hastalık süresine sahip oldukları hatırlanmalıdır.

Modern anlamda nr-axSpA denilebilecek hastaların değerlendirildiği ilk çalışmalardan birinde, Almanlar ≤ 5 yıl semptom süresine sahip hastaları dahil ettikleri German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) kohortunda^[12] 2 yılda %11,6 hastanın radyografik sakroilit geliştirdiğini ve bazalde yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin bu progresyonu tahmin ettiren tek karakteristik olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sakroiliak eklemlerin skorlaması için okuyucular arasında ancak orta derecede bir uyum olduğu ve bazalde AS olarak sınıflanmış hastaların %2,6'sının 2 yılın sonunda artık radyografik sakroilit olarak değerlendirilmediği de bildirilmiştir. Nitekim daha sonra nr-axSpa grubunda progresyon olan hasta oranından regresyon olan hastaların çıkarılması sonucu %3,8 hastanın “net” progresyon gösterdiğini bildirmişlerdir.^[13] Ancak bu oranının belirlenmesinde payda olarak yalnızca nr-axSpA hastaları değil tüm axSpA kohortu sayısı kullanılmıştır.

Net progresyon kavramı bize bu tip tıbbi sonlanım ölçeklerinde başımıza gelebilecek “ölçüm hatası” (measurement error) kavramını hatırlatmaktadır.^[14] Nitekim araştırmacılar birden fazla okuyucunun grafileri değerlendirmesi ve okuyucuların grafilerin zamanlamasına kör olması gibi bazı yöntemlerle ölçüm hatasını azaltmaya çalışırlar. Daha sonra bahsedilecek olan Spinal skorlama sistemlerinin çoğunluğunda olduğu gibi progresyon bir sürekli değişken kullanıldığında ölçüm hatası daha fazla göz önünde bulundurulabilmektedir. Nitekim sakroiliak eklemlerde yapısal hasarın “hastaların ele alınması” gibi dikotom değişkenler için (progrese olanlar ve progrese olmayanlar) ölçüm hatasının göz ardı edilmesi söz konusu olabilir. Ancak ölçüm hatası ile baş etmede net progresyon kavramı ile başlangıçta AS olarak sınıflandırılmış olan hastaların regrese olan oranlarının analize dahil edilmesi hala tartışılan kavramlardan birisidir.

İngilizlerin ASAS kriterlerinin geçerliliğini test ettikleri bir çalışmada bazalde ASAS kriterlerine göre nr-axSpA olarak sınıfladıkları 21 hastanın 8 yıl takipte üçünün modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroilit geliştirdiklerini bildirmişlerdir.^[15] Bu hasta grubunda bazalde MRG'de kemik iliğinin ileride AS gelişimi için %100 duyarlı olduğu bulunmuştur.

Ülkemizden bildirilen bir takip çalışmasında bazalde sakroiliak eklem MRG'de enflamasyonu olup direkt grafide sakroiliit olmayan ve en az 1 yıllık takipte direkt grafisi bulunan 314 hastanın ortalama 35 aylık takibinde 24'ünde (%7,6) radyografik sakroiliit geliştirdiği görülmüştür.^[16] Bu çalışmada bazalde MRG'de hem enflamatuvar hem de yapısal lezyonlar ile erkek cinsiyetin radyografik sakroiliit gelişimini tahmin ettirebileceği bulunmuştur.

Daha yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nden Rochester Epidemiology Project kapsamında^[17] 1985 ile 2010 yılları arasında 2151 hasta içerisinde ASAS kriterlerine göre 83 bireyin nr-axSpA olarak sınıflanabileceği bulunmuş ve bu hastaların 5, 10 ve 15 yıllık takipte %94, %83 ve %74'ünün hala nr-axSpA olarak kaldıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada görüntüleme kolundaki hastaların daha yüksek oranda AS geliştirdikleri de tespit edilmiş [HR 3,5 (%95 GA 1,15-10,6)].

Erken axSpA kohortları için oldukça iyi bir örnek olan Fransızların erken (≥ 3 ay ama < 3 yıl) enflamatuvar bel ağrısı olan bireyleri dahil ettikleri çok merkezli DESIR kohortunda^[18] bazal ve 2 yıllık takipte pelvis grafisi olan 449 hastadan 16/326 hastanın (%4,9) nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese olduğunu bildirilmiştir. AS gelişimi için sigara içimi, HLA-B27 varlığı ve sakroiliak eklem MRG'de enflamasyon varlığı bağımsız risk faktörleri idi. Ancak aynı çalışmada başlangıçta AS olarak sınıflanmış 7/123 hastanın

da (%5,7) 2 yılda nr-axSpA olarak sınıflandığı bulunmuştur. Bu durumda bu çalışmada 2 yılda net progresyon hızı %2 olarak yeniden hesaplanmış (Tablo 2).^[13]

Hastalık Seyrinin Takibinde Spinal Grafiler

AS veya r-axSpA hastalarında ise yapısal hasarın ilerlemesi için yukarıda da bahsedildiği üzere sakroiliak eklemlerdeki değişikliklerin izlemi minör öneme sahiptir. Bu nedenle daha çok spinal yapılar ve hatta bir skorlama sisteminde kalça eklemi göz önünde bulundurulmuştur.

Bu amaçla geliştirilmiş olan ilk skorlama sistemlerinden birisi olan Bath Ankylosing Spondylitis Radiology index (BASRI).^[33] BASRI omurga (BASRI-spine) ve BASRI kalça (BASRI-hip) ve total (BASRI-total) olmak üzere değerlendirilebilir (Tablo 3). BASRI-spine skorlaması =modifiye New York kriterlerine göre sağ ve sol sakroiliak eklem skorlarının ortalaması (0-4) + T12 alt kenarı ile S1 üst kenarına kadar lomber AP ve lateral grafilerden elde edilen kompozit skor (en yüksek skor alınır; 0-4) + C1 alt kenarı ile C7 üst kenarı arasında servikal lateral grafilerden elde edilen skor (en yüksek skor alınır; 0-4) şeklinde hesaplanır ve 0-12 arasında bir değer alabilir. BASRI-total skorun hesaplanması için bu skora kalça değerlendirmesinden elde edilecek olan 0-4 arasında skor da (sağ ve sol kalça eklemlerin ortalama skoru) ilave edildiği için total skor 0-16 arasında bir değer alabilir (Tablo 3).^[33,34]

Tablo 2. Non-radyografik aksiyal spondiloartrit çalışmalarında progresyon hızı ve ilişkili faktörler

Çalışma	nr-axSpA hasta sayısı	Takip süresi	r-axSpA gelişim hızı	Gelişme ile ilişkili faktörler
Sany ve ark. ^[19]	23	28 ay	%30	-
Schattenkircher ve ark. ^[20]	119	2-6 yıl+6 yıl	%25,2+%4,2	-
Mau ve ark. ^[21]	88	10 yıl	%36	HLA B27 pozitifliği
Ostveen ve ark. ^[22]	23	3 yıl	%43,5	MRI'da yapısal değişiklikler
Kumar ve ark. ^[23]	35	11 yıl	%42,9	-
Sampio-Baros ve ark. ^[24]	68	2 yıl	%10	Gluteal ağrı
Huerta-Sil ve ark. ^[25]	66	3,3 yıl	%34	Düşük dereceli sakroiliit, öyküde üveit varlığı
Bennett ve ark. ^[26]	42	8 yıl	%12	MRG'de ciddi sakroiliit, HLA B27 pozitifliği
Sampio-Baros ve ark. ^[27]	111	10 yıl	%24,3	Gluteal ağrı, HLA B27 pozitifliği
Poddubnyy ve ark. ^[12]	95	2 yıl	%3,8	Bazalde artmış CRP
Aydin ve ark. ^[15]	21	7,7 yıl	%14,3	MRI'da aktif sakroiliit
Akar ve ark. ^[16]	314	35 ay	%7,6	Erkek cinsiyet, MRG'de aktif ve kronik lezyon varlığı
Backland ve ark. ^[28]	20	8 yıl	%20	-
Ruderman ve ark. ^[29]	120	11 yıl	%10	-
Wang ve ark. ^[17]	83	10 yıl	%19	ASAS görüntüleme kolunu doldurmak
Dougados ve ark. ^[18]	326	2 yıl	%2	Sigara kullanımı, HLA B27 pozitifliği, MRI'da aktif sakroiliit
Sepriano ve ark. ^[30]	295	4,4 yıl	%5	-
Dougados ve ark. ^[31]	354	5 yıl	%5,1	Artmış CRP, HLA B27 pozitifliği, MRI'da aktif sakroiliit
Constantino ve ark. ^[32]	446	8,3 yıl	%8,1	Düşük derece sakroiliit, aksiyal hastalık

ASAS: Assessment of spondyloarthritis international society, CRP: C-reaktif protein, HLA B27: İnsan lökosit antijeni B27, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit, r-axSpA: Radyografik aksiyal spondiloartrit

Taylor ve ark.^[35] 1991 yılında Stoke Ankylosing Spondylitis Spine score (SASSS) geliştirmişler ve skorlama sisteminde lateral grafilerde hem arka hem de ön vertebra köşelerinin skorlanmasını önermişlerdir. Çok kısa süre sonra Creemers ve ark.^[36] SASSS sistemini temel alan bir modifikasyon ileri sürmüşlerdir.

Modifiye (m)SASSS olarak bilinen bu skorlama sisteminde lomber ve servikal lateral grafilerdeki aynı değişiklikler ve yalnızca anterior köşeleri ile skorlanmaktadır. Lomber vertebra grafilerinde T12 alt kenarı, tüm lomber vertebralar ve S1 üst kenarı yani toplamda 12 vertebra köşesi skorlanmaktadır (Tablo 4).

mSASSS sisteminde vertebra köşelerinde görülebilecek erozyon, skleroz veya kareleşme 1 puan ile skorlanır ve vertebra köşesinde birden fazla değişiklik olduğunda yalnızca bir tanesi skorlanır yani toplam alınmaz. Bu şekilde mSASSS sisteminde olası skor 0-72 arasında değişir. Grafilerde >3 vertebra köşesi skorlanamıyor veya görüntülenemiyorsa grafiler skorlanmaz.^[9]

Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) kullanılacak sonlanım ölçekleri için 3 filtrenin gerekli olduğunu ileri sürmüştür:

1. Gerçeklik (truth): Ölçek istenilen şeyi mi ölçmektedir?
2. Ayırtıcılık (discrimination): Ölçek istenilen durumu ayırt edebilmekte midir?
3. Uygunluk (feasibility): Ölçek zaman, maliyet ve yorumlanabilirlik açısından kolaylıkla uygulanabilmekte midir?

BASRI ve mSASSS'nin OMERACT filtresi için değerlendirildiği bir çalışmada^[9] AS'li hastalarda 4 yılda sakroiliak eklemlerin %9 ve kalçaların ancak %8 hastada 1 veya daha fazla ünite değişiklik göstermesine karşın kullanılan tüm ölçeklerle lomber ve servikal vertebrada >%40 hastada değişiklik saptanması nedeni ile sakroiliak eklem ve kalçaların progresyon açısından değerlendirilmesinin minör öneme sahip olduğunu ancak lomber ve servikal vertebranın değerlendirilmesinin yeterli olabileceğini belirtmişlerdir.

Kesitsel değerlendirme (status score) için gerek BASRI gerekse mSASSS'nin gözlemciler arası uyum değerinin iyi olmasına karşın 2 yıllık progresyon açısından gözlemciler arası uyumun ancak mSASSS için kabul edilebilir olduğunu belirtmişlerdir (BASRI için ICC 48,5-51,1 iken mSASSS için ICC 81,7). Okuyucunun kendi içinde tutarlılığı ise her iki yöntemde de hem status hem progresyon skoru için iyi bulunmuştur. Aynı çalışmada BASRI'nın hızlıca maksimum skora ulaşması [tavan etkisi (ceiling effect)] nedeni ile değişikliklere duyarlılığının kısıtlanabileceğini ancak mSASSS'in değişikliklere daha duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

AxSpA ile ilgilenen araştırmacıların torakal vertebralarda özellikle enflamatuvar değişikliklerin daha fazla gözlenmesine karşın hem BASRI hem de mSASSS sistemlerinde torakal vertebranın değerlendirmeye alınmıyor olması nedeniyle göreceli yakın dönemde torakal vertebrayı da dikkate alan Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal score (RASSS) önerilmiştir.^[37] Bu

Tablo 3. Bath ankylosing spondylitis radiology index skorlama sistemi

BASRI-kalça skoru	Açıklama
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler (fokal eklem aralığı daralması)
2	Hafif (eklem aralığının >2 mm olacak şekilde çevresel daralması)
3	Orta (eklem aralığının ≤2 mm olacak şekilde çevresel daralması veya <2 cm alanda kemik-kemik apozisyonu)
4	Şiddetli (kemik deformitesi veya ≥2 cm alanda kemik-kemik apozisyonu)
	Erozyon, protrüzyon veya osteofit şeklinde kemik değişikliklerinden ikisi varsa grade "1" artırılır
BASR-spine skoru	Açıklama
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Hafif (herhangi bir sayıda erozyon, skleroz ve kareleşme ile birlikte veya tek başına ≤2 vertebrada sindesmofit varlığı)
3	Orta (≥3 vertebrada sindesmofit varlığı ile birlikte veya tek başına 2 vertebrayı tutan füzyon varlığı)
4	Şiddetli (≥3 vertebrada füzyon varlığı)

BASRI: Bath ankylosing spondylitis radiology index

Tablo 4. Modifiye stoke ankylosing spondylitis spine skoru

Skor	Tanımlama
0	Normal
1	Erozyon, skleroz veya kareleşme
2	Sindesmofit
3	Köprüleşen sindesmofit

skorlama sisteminde yine lateral servikal ve lomber vertebra grafilerinde yine anterior köşeler skorlanırken mSASSS’de skorlanmayan T10’un alt köşesinden T12 üst köşesine kadar olan 4 yeni vertebra köşesinin daha skorlanması ile toplam skorun 0-84 aralığına yükseltildiği bildirilmiştir. Bu skorlama sisteminin bir diğer yeniliği de erozyonun skorlanmaması ve karenlenmenin de ancak lomber ve dorsal vertebralar için skorlanması olmuş. Araştırmacıların bu değişiklikleri yapmadaki ana amaçlarının; (a) mSASSS sisteminde olduğu gibi osteodestruktif (erozyon) ve osteoproliferatif (karleşme ve skleroz) değişiklikleri kombine etmenin sakıncalı olabileceği, (b) erozyonun <%5 altında görülmesi, ve (c) karenlenmenin servikal vertebralarda değerlendirilmesinin güçlük yaratabileceği olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar orijinal skor geliştirme çalışmasında mSASSS ile 2 yılda $0,9 \pm 2,5$ ünite, RASSS ile $1,6 \pm 2,8$ ünite progresyon saptandığını ve gözlenen farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu, yine RASSS ile alt torakal vertebralarda mSASSS’den $0,6 \pm 1,2$ daha fazla vertebral köşede sindesmofit saptandığını belirterek RASSS sisteminin değişikliklere daha duyarlı olabileceğini vurgulamışlardır. Yine bu çalışmada yeni sindesmofit veya ankilozun 15 hastada servikal ve lomber vertebralarda, 6 hastada ise yalnızca torakal vertebralarda bulunduğu gözlenmiştir.

Outcome in AS International Study (OASIS) kohortunda izlenen hastaların iki yıl ara ile çekilen spinal grafileri kullanılarak yapılan bir çalışmada^[38] RASSS sisteminin mSASSS’ye katkısı değerlendirilmiştir. OASIS kohortu Hollanda, Belçika ve Fransa’dan 217 ardışık AS tanısı konulan hastaların 1996 yılından beri izlendiği bir prevalans kohortudur. Kohort kapsamında 12 yıllık sürede hastaların 2 yılda bir toplamda 7 noktada spinal grafileri elde olunduğu bildirilmektedir ve yukarıda bahsi geçen çalışma için en az bir defa grafisi olan ve en az bir radyografik skorlama sistemi ile hasarı hesaplanabilecek hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada 809 grafide mSASSS hesaplanabilirken RASSS bunların ancak %78’inde hesaplanabilmiş ve bunların da %58’inde gözlenemeyen köşeler olmasına rağmen bir veya iki görülebilen torakal vertebra köşelerine atfedilerek hesaplanabilmiştir (imputasyon). Öte yandan iki yıllık aralıklarla progresyon için değerlendirilebilecek 520 grafiden %63’ü RASSS ile skorlanabilmiş ve eğer tüm 4 torakal vertebra köşesinin skorlanması gerekli olsa imiş yalnızca grafilerin %36’sı skorlanabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ancak %5 interval için mSASSS ile saptanamayan ama RASSS ile saptanabilen progresyon saptanabilmiştir. Bu durumda RASSS sistemi mSASSS’ye gerçekten bir katma değer sağlamıyor olabilir.

AxSpA ve romatoid artrit (RA) gibi yapısal hasara neden hastalıklarda yalnızca hastalık ilerlemesi değil tedaviye yanıtı ve progresyonun önlenmesi yani hastalık modifikasyonuna karar verebilmek için kullandığımız ölçeğin “gerçek” progresyonu gösteriyor olması yanında zaman içinde “anlamlı” değişim gösteren hasta oranlarının yani progresse olanlar ve olmayanlara karar verebilmek için bir “kesim” değeri (cut-off) karar vermek gerekir. Ölçüm hatasını değerlendirmek için genellikle radyolojik incelemeler için grafiler aynı kişi tarafından (gözlemci içi değişkenlik; intrarater variability) veya bir başkası tarafından (interrater gözlemciler arası değişkenlik; inter-rater variability) tarafından yeniden skorlanır. Ancak bu durum genelde bir zaman kesitindeki durumun değerlendirilmesi (Status skoru) için kullanılır ve iki okuma arasındaki fark ölçüm hatası olarak yorumlanır. Ancak zaman içerisindeki değişim skorunun (ikinci zaman noktasında elde edilen değerler ilk veya bazal okuma skorundan çıkarılması) tespitinde sıklıkla kullanılan kesim değerlerinden birisi saptanabilecek en küçük fark (SDD) olup en kısa şekliyle yapılan iki “bağımsız” ölçüm arasında “gerçek bir fark” olarak yorumlanabilecek en küçük farktır ve fark “ölçüm hatasından” daha büyük olmalıdır. Oysa RA gibi axSpA’da da araştırmacılar sıklıkla; bedene veya ekstremitelere pozisyon verilmesi, film kalitesi dahil ölçüm hatasını minimize etmek için iki zaman noktasındaki grafileri eş zamanlı (kronolojiye kör veya kör olmayarak) okumayı tercih etmektedirler yani okumaların rastgele veya bağımsız olması söz konusu olmamaktadır. Bu durumda bağımsız okuma söz konusu olmadığı için terminolojik olarak “SDD” çok da doğru bir kesim değeri oluşturmayabilir ve dahası progresyonun olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açabilir. Bu durumda ölçümlerin standart sapması veya ortalamaların standart hatası ile hesaplanabilecek olan saptanabilecek en küçük değişim (SDC) daha uygun bir kesim olduğu ileri sürülmüş ve ayrıca SDC’nin değişime daha duyarlı olduğu da gösterilmiştir.^[39]

Skorlama sistemlerinin yukarıda bahsi geçen özellikleri göz önüne alındığında mSASSS’nin en uygun skorlama sistemi olduğu ve yapısal hasarın progresyonunu değerlendirme için kullanılacak seçkin metot olduğu önerilmektedir.^[40] Bu nedenle göreceli uzun süredir yapısal hasarın takibinde mSASSS kullanılmaktadır. Bu örneklerden birinde; modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı ile izlenen hem TNF α alan hem de TNF α naif 116 hastanın takip edildiği bir çalışmada, bazalde radyolojik hasarı olmayan 59 hastanın 11’inde (%18,6) ve bazalde hasarı saptanan 57 hastanın 25’inde (%43,9) mSASSS skorunun şüphesiz kötüleştiği gösterilmiş yani başlangıçtaki yapısal hasarın ilerlemeyi öngördürmede önemli olabileceğine dair

ilk ipuçlarını ortaya konmuştur.^[41] Söz konusu çalışmada ilk defa mSASSS değişim skoru için SDC 2 mSASSS ünitesi olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama göre “gerçek radyolojik progresyon” (yani \geq SDC) yukarıda bahsedilen 36/116 (%31) değil 32/116 (%27,6) olacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada da SDD kullanılacak olursa yalnızca 2/116 hastanın 2 yılda “gerçek” radyolojik progresyonu olduğu not edilmiştir.

Daha sonraki çalışmalarda bu hesaplanan SDC değeri göz önünde bulundurularak iki yıllık aralıklarla ≥ 2 mSASSS ünitesi ilerleme çoğu kez progresyonu tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak hatırlanması gerekli olan nokta SDC değerinin her çalışma ve tüm okuyucular için yeniden hesaplanması gerekliliği olabilir. Yakın dönemde yapılan ve 34 hastanın bazal ve 2. yıl olmak 68 grafisinin, çoğunluğu SpA ile ilgilenen 6 araştırmacı ve bu konuda oldukça deneyimli 2 altın standart okuyucu, tarafından kronolojiye kör olmadan okunduğu bir çalışmada mSASSS status skoru için güvenilirlik ölçeği olarak interklas korelasyon katsayısı (ICC) kullanılacak olursa 6 araştırmacı ve altın standart arasında iyi-mükemmel (0,69-0,95) bir uyum olduğu görülmüştür. Oysa mSASSS skor 1'e denk gelen erozyon, karelenme ve skleroz için pozitif uyum %0-19,2 bulunmuştur. Sindesmotit ve ankiloz için pozitif uyum ise %38,8 ile %77,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada progresyon için mSASSS skoru ICC değeri -0,197-0,814 arasında oldukça değişken bildirilmiş ama daha ilginç olanı mSASSS için SDC 1,7 ile 7,2 aralığında hesaplanmıştır. Yani “gerçek progresyonu” “ölçüm hatasından” ayırt etmek için bazı okuyucular için mSASSS değişim skorunun >7 olması gerekebilir. Aynı yazıda altın standart okuyucular için SDC değeri 1,06 bulunmuştur. Özetle okuyucuların axSpA için yapısal hasar ile ilgili çalışmaları değerlendirirken, hem kullanılan skorlama yöntemlerini hem de okuyucuların körlüğü veya deneyimi ile ilişkili olabilecek ölçüm hatasını göz önünde bulundurmaları gereklidir. Bu nedenle bundan sonra kısaca özetlenecek olan axSpA progresyon yazılarında bu değerlendirme önemlidir.

AxSpA için doğal seyri veya hastalık progresyonunu ele alan ilk araştırmalardan birinde Bath grubundan Brophy ve ark.^[42] 571 AS hastasının 10 yıllık aralıklarla elde olunan direkt grafilerini BASRI ile skorladıklarında bireysel olarak çok değişkenlik gösterse de grup düzeyinde yapısal hasarın lineer bir seyir gösterdiğini ve yaklaşık 30 yıl süresince hemen her 10 yıllık dönemde total radyolojik hasarın 1/3'ünün gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Yani ilerleyen hastalık dönemlerinde de spinal yapısal hasar artmaya devam edebilir. Bu çalışmada da yaş ve hastalık süresi yanında kalça tutulumu ve spinal hasar varlığı ilerleme ile ilgili bulunmuştur.^[42]

Almanya'dan bildirilen 146 AS hastasının geriye dönük analizinde ortalama yıllık progresyon hızı $1,3 \pm 2,5$ mSASSS ünitesi olarak bildirilmiştir.^[37] Bu çalışmada okuyuculardan birisi için daha önce SDC değeri 2 mSASSS ünitesi olarak verildiği akıldaki tutulmalıdır.^[41] Yukarıda bahsi geçen çalışmada bazalde radyolojik hasar yapısal hasarı tahmin ettiren tek bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Daha önce de bahsedilmiş olan OASIS kohortunun (hastaların %95'inin herhangi bir zamanda non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve %5'inin TNFi maruziyeti olduğu belirtilmiştir) yakın zamanda yapılan bir analizinde 2 yıllık aralıklarla çekilen direkt grafilerde, mSASSS ile yapılan değerlendirmelerde, İngilizlere çok benzeyen şekilde bireysel farklılıklara rağmen grup düzeyinde AS hastalarında 12 yıl boyunca tutarlı şekilde, lineere yakın bir progresyonun olabileceği gösterilmiştir.^[43] Bu çalışmada her progresyon dönemi (2 yıllık aralıklar) için SDC 2,9 mSASSS ünitesi olarak hesaplanmış ve 2 yıllık dönemlerde ortalama progresyon ise 2 (lomber vertebra için 1,2 ve servikal vertebra için 0,8) mSASSS ünitesi olarak bildirilmiştir. İlginç şekilde bu çalışmada yıllık hasarın ortalama 0,98 mSASSS ünitesi hızıyla arttığı ileri sürülmüştür. Yalnızca ilk 2 yıllık dönem göz önüne alındığında %46 hastanın progresyon göstermediği, %48 hastanın ≥ 2 ve %25 hastada ≥ 5 mSASSS ünitesi artış olduğu bildirilmiştir. Radyolojik hasarın erkeklerde, HLA-B27 pozitif hastalarda ve bazalde ≥ 10 mSASSS skoru olanlarda daha hızlı olduğu da ön görülmüştür.

OASIS kohortunda daha sonra yapılan bir ek analizde^[44] BASDAI, CRP veya ASDAS ile hastalık aktivite ölçekleri ile radyolojik ilerlemenin anlamlı olarak longitudinal ilişki gösterdiği ve en güçlü ilişkinin ASDAS ile olduğu bildirilmiştir. Ölçüm hatası için kestirim noktasının yukarıda bahsedildiği gibi 2,9 mSASSS ünitesi/2 yıl olması beklenen bu analizde her bir ASDAS ünitesi artışının 2 yıllık mSASSS skorlamasında 0,72 ünite artışa yol açacağı hesaplanmıştır. Öyle ki bazalde çok yüksek hastalık aktivitesi olan (ASDAS $>3,5$ olan) hastaların inaktif hastalara göre (ASDAS $<1,3$ olan) 2 yılda 2,31 mSASSS ünitesi ilave progresyonu olacağı gösterilmiştir. Buna karşın aynı hasta grubunda radyolojik hasar ve progresyonun sindesmotit üzerinden değerlendirildiğinde bazalde %61 hastanın sindesmotitleri olduğu, 2 yılda %33 ve 4 yılda %48 hastada yeni sindesmotit geliştiği ve bazalde sindesmotit varlığının radyolojik progresyon için tek risk faktörü (OR 18,72, %95 GA 6,44 - 54,42) olduğu bildirilmiştir.^[45]

Bir diğer kohort çalışmasında Almanlar GESPIC^[46] 115 AS'li hastada 2 yılda mSASSS skorunun $0,95 \pm 2,78$ ünite arttığını ancak 2 yılda ≥ 2 mSASSS ünitesi artış ile tanımlandığında %20, yeni sindesmotit gelişimi

şeklinde tanımlandığında %11,3 AS hastasında yapısal hasarın ilerlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada da öncelikle benzer şekilde bazalde sindesmofit varlığı, akut faz yanıt yüksekliği (ESH veya CRP) ile sigara içmenin 2 yılda, axSpA hastalarında spinal yapısal progresyonu tahmin ettiren bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu kohortta da takip eden dönemde hastalık aktivitesi ile yapısal hasar ilişkisi ele alınmıştır^[47] ve 178 axSpA hastasında 2 yılda ≥ 2 mSASSS ünitesi artış ile tanımlanan radyografik progresyonun zaman içerisindeki ASDAS skor ortalaması ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiş (bu analizde sindesmofit varlığı, sigara NSAIİ alımı için düzeltme ile ASDAS için OR=1,80 (%95 GA 1,04-3,13) olarak hesaplanmıştır). Hatta yeni sindesmofit gelişimi veya ilerlemesi şeklinde tanımlanan progresyon ASDAS ilişkisi daha güçlü olarak bulunmuş (OR=2,45 (%95 CI 1,26-4,77)).

Radyolojik progresyon ile ilgili olarak bahsedilmesi gereken, uzun süreli takip verisi bulunan, son çalışma Fransızların erken axSpA kohortu olan DESIR verisidir.^[48] Totalde 708 hastadan bazal, 2. yıl veya 5. yıldan en az 2 zaman kesitinde skorlanabilecek grafileri olan 549 hastanın analiz edildiği bir çalışmada ASAS kriterlerini karşılayan hastaların ortalama (\pm standart sapma) mSASSS skorunun 0,4 (1,4) olarak bulunduğu ve görüntüleme kolunda bu değerlerin daha yüksek olduğu bildirildi [0,6 (1,9)]. AS'li hastalarda ise bazal yapısal hasar skoru 0,7-1,2 aralığında bulunmuştur. mSASSS değişimi 2 yılda 0,2 (0,9) ve 5 yılda 0,4 (1,8) olarak bildirilmiştir ve görüntüleme kolunda progresyonun klinik koldan daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak ilginç şekilde 5 yıllık ilerleme ASAS negatif hastalarda ASAS kriterleri pozitif hastalardan hafifçe daha yüksek (0,6'ya karşılık 0,3) gözlenmiştir. Bu çalışmada 5 yıllık takipte ancak %9 hastada sindesmofit geliştiği bildirilmiş ve sonuç olarak da erken axSpA hastalarında düşük hızla da olsa yapısal hasarın ilerlediği ancak ölçüm hatasının ötesinde değerlendirilebilir olduğu yorumuna varılmış olsa da okuyucuların yukarıda tanımlanan ölçüm hatası verileri nedeniyle bu yorum çok uygun olmayabilir. Nitekim bu çalışmada düşük skorların sorumlusu olarak daha kısa süreli hastaların alınması ve hatırı sayılır oranda nr-axSpA hastasının dahil edilmesi sayılabileceği gibi değerlendirme yöntemi ile de ilgili bazı sıkıntılar yaşanmış olabilir. Nitekim merkezi deneyimli okuyucuların birbirleri ile uyumu lokal okuyucular ile uyumlarından çok daha yüksek (κ değerleri 0,67 ve 0,79'ye karşılık 0,26 ve 0,26) olduğu ve lokal okuyucuların sistematik olarak daha yüksek skorlama eğiliminde oldukları vurgulanmıştır.^[49]

Son olarak yapısal hasar veya hasarın ilerlemesinin hastaların günlük yaşantısı veya fonksiyonları da az

sayıda çalışmaya konu olmuştur. Almanların GESPIC kohortunda bu soruya cevap aranmış^[50] ve göreceli kısa hastalık süresine sahip axSpA hastalarında BASFI ve BASMI ile değerlendirilen fonksiyonel durumun BASDAI ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Öyle ki BASDAI'da her bir birim artışı 0,79 birim BASFI ve 0,22 birim BASMI artışı ile birlikte olabileceği hesaplanmıştır. Aynı analizde radyolojik progresyonun da anlamlı şekilde fonksiyonel duruma etki edebildiği gösterilmiş ve 2 yılda mSASSS skorunda 20 ünite artışın bir BASFI ve 12 ünite artışın da bir BASMI puan artışına yol açabileceği öngörülmüştür.

Sonuç

Bu derlemede okuyuculara yapısal hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer görüntüleme yöntemlerinden (ultrasonografi, MRG veya BT) bahsedilmemiştir. Bu yöntemler hem geçerliliği gösterilmiş standart skorlamaların veya kestirim değerlerinin olmayışı hem de çeşitli önerilerde kendilerine yer bulmamış olmaları nedeniyle diğer derlemelerin konusu olabilirler. Ayrıca bu yazıda gerek geleneksel gerekse gelişmiş tedavi yöntemlerinin yapısal hasar üzerinde etkileri tartışılmamıştır. Bu değerlendirmeler de ayrıca derlemelere konu olabilirler.

Kaynaklar

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
3. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:377-83.
4. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37:1728-34.
5. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Recent Advances in Imaging of the Axial Skeleton in Spondyloarthritis for Diagnosis, Assessment of Treatment Effect, and Prognostication. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:60.
6. Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Inflammatory and Structural Changes. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:645-62.
7. Bazzocchi A, Aparisi Gomez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am* 2017;55:943-66.

8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
9. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-32.
10. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, et al. Limited Reliability of Radiographic Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Suspected Early Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2016;44:70-7.
11. Xia Q, Fan D, Yang X, et al. Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5960.
12. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
13. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
14. Sepriano A, Ramiro S, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Percentage of progressors in imaging: can we ignore regressors? *RMD Open* 2019;5:e000848.
15. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2011;71:56-60.
16. Akar S, Isik S, Birlik B, et al. Baseline sacroiliac joint magnetic resonance imaging abnormalities and male sex predict the development of radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1511-7.
17. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1415-21.
18. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1904-13.
19. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: follow up of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980;23:258-59.
20. Schattenkirchner M, Kruger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6 Suppl 2:83-6.
21. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
22. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van da Laar, M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-58.
23. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatol Int* 2001;20:221-4.
24. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques- Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001;20:201-6.
25. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65:642-6.
26. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.
27. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LTL, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010;37:1195-9.
28. Backland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:448-53.
29. Ruderman E, Strand V, Joshi A, et al. Spondyloarthritis Epidemiology and Burden Phase 2 [SPEED 2] Study: Disease Progression In Axial Spondyloarthropathy (SpA). *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl 10):S1052-3.
30. Sepriano A, Rudwaleit M, Sieper J, van den Berg, Landewe R, van der Heijde D. Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? *Ann Rheum Dis* 2016;75:1262-3.
31. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1823-8.
32. Constantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breben M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:811-7.
33. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-70.
34. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000;27:2866-72.
35. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-5.
36. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
37. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009;61:764-71.
38. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, Landewe R, van de Bosch F, Dougados M, et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res Ther* 2013;15:R14.
39. Bruynesteyn K, Boers M, Kostense P, van der Linden S, van der Heijde D. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. *Ann Rheum Dis* 2005;64:179-82.

40. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
41. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-5.
42. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29:1236-43.
43. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2013;74:52-9.
44. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455-61.
45. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2011;71:518-23.
46. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
47. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2114-8.
48. Ramiro S, van der Heijde D, Sepriano A, et al. Spinal radiographic progression in early axial Spondyloarthritis: Five-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1678-84.
49. Claudepierre P, de Hooge MS, Feydy A, et al. Reliability of mSASSS scoring in everyday practice in DESIR-cohort study centres: cross-sectional study of agreement with trained readers. *Ann Rheum Dis* 2018;75:2213-4.
50. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knuppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:703-11.