

Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme

Classification, Etiopathogenesis and Assessment in Ankylosing Spondylitis

Konçuy SIVRİOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Ankilozan spondilit (AS) histopatolojik olarak sakroiliyak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemik iliğinin inflamasyonu ile karakterizedir. Agrekan ve tip II kollajenden zengin fibrokıkırdak yapısındaki bölgeleri sever. Etiyopatogenezinde HLA-B27 başta olmak üzere çok sayıda HLA ve HLA-dışı genler rol oynar. HLA-B27'nin patogenezdaki rolü ile ilgili hipotezler artritogenik peptidlerin sitotoksik T hücrelerine sunulması, T hücrelerine sunulan peptidlerin HLA-B27'den kaynaklanan bölümünün artritogenik olması ve B27 molekülünün özgül biyolojik özelliklerine bağlı inflamasyon olarak özetlenebilir. Ayrıca patogeneзде intestinal bakterilerin yol açtığı kronik inflamasyon ve sitokinlerin katkısı vardır. Uzun dönemde önemli ölçüde yeti yitimine yol açan süregen romatizmal hastalıklardan biri olan AS'de hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları nesnel ve standart bir biçimde yapmak önemlidir. İnflamasyon bulguları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein tanıda ve izlemede değerli olabilir ancak omurga ve periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişirken, hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada yetersiz kalır. Bu nedenle modifiye Schober, göğüs ekspansiyonu, baş-duvar uzaklığı gibi klinik ölçümler yanında, hasta merkezli ağrı, hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Tanı ve izlemede direk radyografiden yararlanılmaya devam edilmektedir. Ayrıca özellikle erken dönemde subkondral inflamasyonun görüntülenmesine olanak veren manyetik rezonans görüntüleme tanı algoritması içinde yerini almaya başlamıştır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek B):B44-B50*

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, etiyopatogenez, genetik, değerlendirme

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is histopathologically characterized by subchondral bone marrow inflammation in sacroiliac and peripheral joints. It preferentially involves fibrocartilaginous tissues rich with aggrecan and type II collagen. Among many HLA and non-HLA genes, HLA-B27 plays a major role in its etiopathogenesis. Suggested hypotheses for HLA-B27's role in the pathogenesis of AS can be summarized as presentation of arthritogenic peptides to cytotoxic T cells, those peptides presented to T cells which are derived from HLA-B27 itself being arthritogenic, and inflammation due to specific biological characteristics of the HLA-B27 molecule. Furthermore, chronic intestinal inflammation caused by intestinal bacteria and cytokines contributes to the pathogenesis. Because AS is a chronic and disabling rheumatic disease, it is important to document the disease process and outcome, to assess treatment efficacy and to establish these goals in an objective and standard fashion. Although inflammation markers such as erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein might be valuable in diagnosis and follow-up, they are frequently insufficient in describing disease status and severity while destructive changes develop in the spine and peripheral joints. Therefore, in addition to clinical measures such as modified Schober, chest expansion, and occiput-to-wall distance, patient centered assessment tools for pain, disease activity, functional impairment and quality of life have been developed and become available for wide clinical use. Direct radiography is still being widely used for diagnosis and follow-up. Also, magnetic resonance imaging has started to appear in diagnostic algorithms for its superior sensitivity to detect subchondral inflammation in early disease process. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(Suppl B):B44-B50*

Key Words: Ankylosing spondylitis, etiopathogenesis, genetics, assessment

Spondiloartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliyak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur. Son yıllarda bu

hastalıklarda yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesi sonucunda, hastalık aktivitesi ve bu pahalı ajanların etkinliklerinin değerlendirilmesi yanında tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla nesnel değerlendirme yöntemleri giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu yazıda ortak özellikleri nedeniyle aynı grupta yer alan bu has-

talıklar içinde en sık görülen ve üzerinde en fazla çalışma yapılan ankilozan spondilitin (AS) sınıflama ölçütleri, etiopatogenezi ve değerlendirilmesi ile ilgili güncel bilgiler özetlenmiştir.

Sınıflama ve Tanı

Spondiloartropatiler ile ilgili olarak bugüne dek çok sayıda sınıflama ölçütü ileri sürülmüştür. Günümüzde en sık kullanılanlar Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu-ASÇG (European Spondyloarthropathy Study Group-ESSG) (Tablo 1) ve 1984'te yayınlanan Modifiye New York Sınıflama Ölçütleridir (Tablo 2). Bu ölçütler zaman zaman tanı ölçütleri olarak da kullanılmasına karşın, aslında sadece farklı merkezlerde yürütülen araştırmalar için bir standart oluşturmak üzere geliştirilmiş ölçütler olup, erken dönemde olan çoğu hastada yetersiz kalmaktadır. Örneğin, Modifiye New York ölçütlerine göre AS diyebilmek için gereken radyografik sakroiliit, hastalık belirtilerinin başlangıcında olguların en fazla %30'unda saptanırken, bazılarında (%15) 10 yılı aşabilmektedir (1). Günümüzde inflamatuvar romatizmal hastalıklarda hastalık aktivitesinin olabildiğince erken kontrol altına alınmasının sonuçlar açısından çok önemli olduğu bilindiği için, tanıya yönelik yeni yaklaşımlar geliştirme çabaları hız kazanmıştır. Olasılık oranı kavramı bu amaçla ileri sürülen yeni bir tanı yaklaşımı olabilir. Bu kavram kronik bel ağrılı bir hastada AS olma olasılığının %5 olduğu düşünülürse, çeşitli hastalık özelliklerinin buna eklenmesi ile tanı olasılığının katlanarak artacağı varsayımına dayalıdır. Örneğin, inflamatuvar özellik eklendiğinde olasılık ora-

nı 3,1 kat, periferik artrit varlığında 4,0 kat, akut anterior üveit varlığında 7,3 kat, HLA-B27 pozitifliğinde 9,0 kat arttığı hesaplanmıştır (1). Olasılık oranlarının birbirleri ile çarpımı sonucu elde edilen değer 20 olduğunda AS olasılığı %50'ye, 200 ve üzerinde olduğunda AS olasılığı %90'lara ulaşmaktadır. Erken tanı için benzer yaklaşım ve algoritmeler üzerinde çalışılmaktadır (2).

Patoloji

AS histopatolojik olarak sakroiliyak eklemler ve periferik entezislerde subkondral kemikliğin inflamasyonu ile karakterizedir. Direk radyografide şüpheli sakroiliit bulguları olan erken olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile subkondral ödem saptanabilmektedir (5). Subkondral granülasyon dokusu, kırıkdağı kalsifiye bölgesinden itibaren erozyona uğratarak eklem boşluğuna ilerler.

AS tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokırık içeren bölgeleri tutar (6). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokırık yapılarındaki entezisler (Ör. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki Ag sunan hücreler ile fibrokırık Ag'leri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokırıkdağı etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokırık etkilenir.

Tablo 1: Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu-ASÇG Sınıflama Ölçütleri (3)

İnflamatuvar spinal ağrı YA DA Sinovit (asimetrik, alt ekstremitelerde hakim)	
VE Aşağıdakilerden herhangi biri: Aile öyküsü olması Psöriazis İnflamatuvar barsak hastalığı Gluteal bölgenin bir sağında bir solunda ağrı Entesopati	Duyarlılık %77; özgüllük %89
Ek olarak: Sakroiliit	Duyarlılık %86; özgüllük %87

Tablo 2: Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Ölçütleri, 1984 (4)

Klinik ölçütler: 1. Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı 2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı 3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma
Radyolojik ölçütler: 4. İki yanlı evre 2 ya da 4 sakroiliit 5. Tek yanlı evre 3 ya da 4 sakroiliit Bir klinik ve bir radyolojik ölçüt varsa kesin AS

İnsan fetal kırık proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşırı olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücreli bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondiloartrit modelleri elde edilmiştir (7). Versikan da agrekan molekülü ile benzerlik gösteren, intervertebral diskte bulunan, arter duvarlarındaki düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteoglikandır. Versikanlar ile aşılama sonucunda da sakroiliit ve spondilit geliştiği gösterilmiştir (6).

Ankilozan Spondilit ve Genler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogenezi en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının % 90-95'inde pozitifdir (6).

HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 molekülle bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve Ag sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. B27 molekülünde yer alan B cebinin artıtojenik peptidler için özgül bir bağlanma yeri olduğu kabul edilmiştir (8). Pozisyon 45'de yer alan glutamin kalıntısı, pozisyon 2'sinde arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı F cebinde bulunan amino asit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklılık gösterir. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkili olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardinya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerirken, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır (6). Hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve yahudilerde görülen B2702, Çin ve Japonya'da görülen B2704 ve Hindistan ve Avrupa'da görülen B2707 olarak sayılabilir (6,8).

Major histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (9-12). B27 prevalansının düşük olduğu Japonlarda saptanan B39 ile B27'nin B cebini oluşturan amino asitleri ortak ve aynı peptidleri bağlarlar. MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA) ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Sardinya'daki B27(-) AS'li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır (13). Bazı çalışmalarda AS'de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan TNF α bölgesi ile ilgili polimorfizmler de bildirilmiştir (14,15). İngiltere'de yapılan bir çalışmada HLADRB1*01 ve *08 allelleri ile ilgili zayıf ama artmış bir risk olduğu saptanmıştır (16).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, B27(+) dizigotik ikizlerde %27'ye düşmesi (17), genel popülasyonda B27(+)'lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS'li olguların B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması (18), AS'de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğu destekleyen bulgulardır. Kromozom 22'nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q'da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (19-21). AS patogenezinde rolü olduğu saptanan gen bölgeleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozom-

munda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (22,23). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (24,25). Ancak bu artmış genetik yakınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (26). Aile üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır (27). Bu bulguya dayanarak, anne ve babadan gelen genlerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.

HLA-B27'nin Patogenezindeki Rolü

B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artıtojenik peptidlerin B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle "oto-immunite"dir. Ek olarak, B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin B27'den kaynaklanan bölümünün artıtojenik olması olasıdır (28). Başka bir varsayım da B27 molekülünün Ag sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozulması hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (29,30). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (31).

Patogenezinde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır (32). Ek olarak, spondiloartropatili olguların serumlarında Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir (6). İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda B27 molekülünü işlemlerinde bozulma ve B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır.

Ankilozan Spondilit ve Sitokinler

Sakroiliyak eklemde alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, TNF- α mRNA'sı bulunmuş, IL-1 β mRNA'sı bulunmamıştır (33). TNF- α 'nın AS etiopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (6).

Hem AS'li olgular, hem de B27(+) sağlıklı yakınlarında TNF- α + T hücre sayıları B27(-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propria'sında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (34), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (6). Anti-TNF tedavileri ile Th1 yanıtlarında düzelmeye sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

Tablo 3: Ankilozan spondilit patogenezinde rol alan bazı genler

1. HLA
 - a. HLA-B27 (6)
 - i. B2702 (Kuzey Avrupa ve Yahudiler)
 - ii. B2704 (Çin ve Japonya)
 - iii. B2705 (Tüm dünya)
 - iv. B2707 (Hindistan, Avrupa)
 - b. B27 dışındaki HLA genleri
 - i. Beyazlarda B60 (12), DRB1 0101(16)
 - ii. Japonlarda B39 (6)
 - iii. MICA-A4 (13)
 - iv. TNF- α 238 ve 308 bölgesinde polimorfizmler (14,15)
2. HLA dışındaki genler
 - a. Kromozom 22'de yer alan P450 CYP2D6 (19)
 - b. Kromozom 1,2,9,10,11,16,19'da yer alan bazı genler (8,20)

Ankilozan Spondilitte Değerlendirme

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

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinde açıölçer, spondilometre, inklinometre, artrospino-metre vb. gereçlerden yararlanılabilir. Ancak bu gereçlerin uygulama ve standardizasyon güçlüğü nedeniyle klinikte en sık başvurulan yöntemler oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, parmak ucu-fibula başı uzaklığı, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir. Göğüs ekspansiyonunda 2,5 cm'nin altında kısıtlanma AS tanısında kullanılsa da, bu ölçümün yaşla azalma gösterdiği ve hastalar ile kontroller arasında belirgin bir çakışma olduğu unutulmamalıdır. Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (35). Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (35). Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (35). Spinal mobilite ölçümlerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi parametreleri ile birlikte değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (Tablo 4). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (35).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah katılığından oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (37). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (38). İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (39). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güveni-

Tablo 4: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) (35)

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

likleri gösterilmiştir (40-43). Bunların dışında hastanın genel olarak hastalığını değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G) ile BASDAI ve BASFI arasında iyi korelasyon olduğu saptanmış, hasta açısından hastalık aktivitesi ve işlevsel düzeyin en önemli klinik belirteçler olduğu ortaya çıkmıştır (44).

AS'de entesopati ve periferik eklem tutulumunun değerlendirilmesi de önemlidir. Mander tarafından 1987'de tanımlanan 66 entezisin basmakla duyarlılığının değerlendirildiği uzun ve zahmetli Mander Entesit İndeksi (MEI) (45) yerine daha az sayıda entezisin değerlendirildiği geçerli ve güvenilir bir entezis indeksi tanımlanmıştır (46). Maastricht AS Entesit Skoru (MASSES) adı verilen bu ölçek ile 1 ve 7. kostokondral eklem, posterior ve anterior iliak spinalar, iliak krista, aşil yapışma yeri çift taraflı olarak, ayrıca 5. lomber spinöz çıkıntısının basmakla duyarlı olup olmadığı değerlendirilir. MEI ve BASDAI ile iyi korelasyonu olduğu saptanmıştır.

Sınıflama ölçütleri içinde yer alan radyografik yöntemlerden özellikle tanıda olmak üzere yararlanılmaya devam edilmektedir. Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere geliştirilen, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olan Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score-SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçiminin (M-SASSS) değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada en uygun yöntemin M-SASSS olduğu saptanmıştır (47-49). SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, MASSS hem lomberde, hem de servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 5).

İnflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin nesnel olarak görüntülenmesi için MRG ve ultrasonografi, radyografik incelemeye daha duyarlı sonuçlar vermektedir (50,51). MRG radyolojik değişiklik oluşmadan önce inflamasyonu gösterir. Erken tanıda maliyetine değer olduğu saptanmıştır, ancak klinik uygulamada ilerlemeyi izlemek için pahalı bir yöntemdir.

Son yıllarda kronik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkileri ve bunların standart biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlayan hem genel, hem de hastalığa özgü ölçekler geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Her ne kadar Hastalık Değerlendirme Anketi'nin spondiloartropatilerde kullanılmak üzere modifiye edilmiş biçimi (HAQ-S) ve Artrit Etkilenme Ölçümü (Arthritis Impact Measurement Scale) 2'nin AS'ye özgü versiyonu (AS-AIMS2) gibi ölçekler hastalığın hasta üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yardımcı olsa da, hastanın bakış açısından, doğrudan yaşam kalitesini yansıtmamaktadırlar. Genel yaşam kalitesi ölçüm yöntemleri olarak pek çok hastalıkta kullanılan Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile-NHP), Kısa Form (Short form) 36 (SF-36) ve EuroQoL bile bozukluk ve yeti-yitimi üzerine yoğunlaşmış ölçeklerdir. AS'de hastanın yaşam kalitesini değerlendirmek üzere geliştirilen AS Yaşam Kalitesi Anketi'nin (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire-ASQoL) hem klinik uygulamalar, hem de bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek geçerli, güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (52). Tamamen hastanın yaşam beklentileri, hastalığının bu beklentiler üzerine etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilen Hastanın Oluşturduğu İndeks'in (Patient Generated Index-PGI) de ASQoL, BASDAI, EuroQoL ile iyi korelasyon gösteren, geçerli ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir (53).

Değerlendirme yöntemleri hasta izleminde kuşkusuz önemli yer edinmiştir, ancak yöntemlerin daha da geliştirilmesi, bir-

birleri ile karşılaştırılarak en uygun yöntemin belirlenmesi, daha kısa zamanda hasta ile ilgili en doğru bilgi edinilmesi için çalışmalar sürmektedir. Yukarıda sıralanan hastalık aktivitesi, işlevsel düzey ve yaşam kalitesi değerlendirme yöntemlerinin geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılık açısından karşılaştırıldığı kapsamlı bir çalışmada BASDAI, BASFI, DFI ve ASQoL en güçlü ölçüm yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır (54).

AS'de Değerlendirme Çalışma Grubu Önerileri

Özellikle AS'de tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda düzelmeyi tanımlamak için romatoid artrit'tekine benzer biçimde ölçütler oluşturulmaya çalışılmış, Ankilozan Spondilit'te Değerlendirme Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group) semptomatik sonuç değerlendirilmesi için 5 ana bölüm tanımlamıştır. Bunlar fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık/inflamasyon ve hastanın global değerlendirmesidir (55). Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az %20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde %20'den daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye ya-

nıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir (56,57). ASAS-40 (%40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (%70 düzelme) ise belirgin yanıtı tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir. Bu parametrelere daha sonra yorgunluk parametresi de eklenmiştir.

AS'li olguların evrelendirilmesine yönelik çabalar da söz konusudur. Radyografik derecelendirme, periferik eklem ya da organ tutulumu olması, eşlik eden spondiloartropati grubu hastalık olması ve hastalık aktivitesi (BASDAI) ve işlevsel düzeyin (BASFI) değerlendirilmesini kapsayan bu evreleme ile hasta ile ilgili daha iyi bilgi sahibi olunması hedeflenmektedir (59).

Kaynaklar:

1. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000-8.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535-43.

Tablo 5: Bath Radyoloji İndeksi (BASRI) (49)

BASRI-s: (Toplam skor: 2-12)	
1- Sakroiliak eklemler (2-4) için derecelendirme:	
0. Normal	
1. Şüpheli değişiklikler	
2. Skleroz, bir miktar erozyon, eklem aralığında genişleme	
3. Belirgin erozyonlar, skleroz, eklem aralığında kayıp	
4. Tam ankiloz	
2- Servikal (0-4) ve 3- Lomber (0-4) grafiler için derecelendirme:	
0. Normal	
1. Şüpheli	
2. Hafif (≤ 2 vertebrada erozyonlar, kareleşme, sindezmozit var ya da yok)	
3. Orta (≥ 3 vertebrada sindezmozit, 2 vertebrayı içeren füzyon var ya da yok)	
4. Şiddetli (≥ 3 vertebrada füzyon)	
BASRI-h: (Toplam skor: 0-4)	
4- Kalça eklemleri	
0: Normal	
1: Şüpheli	
2: Hafif	
3: Orta	
4: Şiddetli	
BASRI-t =4 skor toplamı (2-16)	

Tablo 6: Ankilozan spondilitte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler (58)

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

3. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1218-27.
4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
5. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26(9):1953-8.
6. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003. p. 1183-92.
7. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. *Arthritis Rheum* 1987;30(2):201-12.
8. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118(6):592-603.
9. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55(4):268-70.
10. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Campbell D, Andrew L, March R, et al. A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(4):588-95.
11. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1672-7.
12. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-B*60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1135-41.
13. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, Scarpa R, Bitti P, Sebastiani G, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000;27(9):2193-7.
14. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* 1999;26(5):1110-6.
15. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001;28(6):1288-93.
16. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, Gibson K, Pile KD, Shatford JL, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):460-5.
17. 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 Rheum* 1997;40(10):1823-8.
18. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983;26(12):1460-4.
19. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000;9(11):1563-6.
20. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001;68(4):918-26.
21. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2246-54.
22. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993;20(11):1900-4.
23. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1353-5.
24. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999;354(9191):1687-90.
25. Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* 2000;355(9209):1097-8.
26. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003;30(9):2054-8.
27. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004;31(9):1775-8.
28. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995;38(11):1547-54.
29. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163(12):6665-70.
30. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett* 2004;575(1-3):1-8.
31. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, Tsai JJ, Liu CS, et al. Free HLA class I heavy chain-carrying monocytes—a potential role in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2002;29(5):966-72.
32. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991;18(10):1542-51.
33. 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 Rheum* 1995;38(4):499-505.
34. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60(1):36-42.
35. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21(9):1694-8.
36. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):750-7.
37. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-91.
38. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):878-82.
39. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
40. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25(4):280-4.
41. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2004;Jul 10 (e-pub) DOI: 10.1007/s00296-004-0481-x
42. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):41-7.
43. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;25(5):368-72.
44. Calin A. The Dunlop-Dottridge Lecture. Ankylosing spondylitis: defining disease status and the relationship between radiology, metrology, disease activity, function, and outcome. *J Rheumatol* 1995;22(4):740-4.

45. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987;46(3):197-202.
46. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
47. Avers HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996;35(4):373-6.
48. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, 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(8):2622-32.
49. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
50. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1046-55.
51. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):523-33.
52. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
53. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol* 2003;30(4):764-73.
54. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):577-86.
55. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24(11):2225-9.
56. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(4):951-4.
57. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.
58. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):386-94.
59. Braun J, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, Khan MA, Sieper J, et al. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):S9-23.