



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

SËMUNDJA AKTIVE DHE CILËSIA E JETËS NË SPONDILITIN ANKILOZANT

Punoi : Dr. Enida Xhaferi

Udhëheqës shkencor: Prof. Asc. Teuta Backa Çiço

Tiranë, Shqipëri

Shkurt 2016



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE
TEKNIKE

DISERTACION

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
"DOKTOR"

TEMA:

**SËMUNDJA AKTIVE DHE CILËSIA E JETËS
NË SPONDILITIN ANKILOZANT**

Kandidati:
ENIDA XHAFERI

Udhëheqës Shkencor:
Prof. Asc. TEUTA BACKA ÇIÇO

Tiranë, 2016



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. ENIDA XHAFERI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE
"DOKTOR"

SPECIALITETI: *Reumatologji*

TEMA:

**SËMUNDJA AKTIVE DHE CILËSIA E JETËS
NË SPONDILITIN ANKILOZANT**

MBROHET ME DATË / / 2021 PARA JURISË:

1. KRYETAR
2. ANËTAR (OPONENT)
3. ANËTAR (OPONENT)
4. ANËTAR
5. ANËTAR

DEKLARATË STATUORE

Nën përgjegjësinë time, deklaroj se ky punim është shkruar prej meje, nuk është prezantuar ndonjëherë para një institucioni tjetër për vlerësim dhe nuk është botuar i tëri ose pjesë të veçanta të tij. Punimi nuk përmban material të shkruar nga ndonjë person tjetër përveç rasteve të cituara dhe referuara.

TABELA E PËRMBAJTJES

LISTA E TABELAVE	iv
LISTA E FIGURAVE	v
LISTA E GRAFIKËVE	v
SHKURTESA	vi
FALENDERIME	vii
ABSTRAKT	viii
ABSTRACT	ix
Kapitulli	
1. PËRSHRIM I SPONDILITIT ANKILOZANT	1
HYRJE	1
HISTORIA E SPONDILITIT ANKILOZANT	2
EPIDEMIOLOGJIA	3
Lidhja me HLA-B27 dhe nëntipat e saj	3
Prevalenca	5
ETIOPATOGJENEZA E SPONDILITI ANKILOZANT	5
Roli i HLA-B27 në etiopatogenezën e Spondilitit Ankiлоzant, hipotezat kryesore	6
Roli i gjeneve jashtë kompleksit madhor të histokompatibilitetit	11
Roli i citokinave në Spondilitin Ankiлоzant	12
Roli i faktorëve mjedisor	12
PATOLOGJIA	13
Të dhënat nga studimet imunohistopatologjike	14
Formimi i kockës së re: qelizat fiziologjia dhe ndryshimet në SA	17
Marrëdhënia e inflamacionit dhe modelimit kockor	19
KLASIFIKIMI DHE DIAGNOZA	19
Klasifikimi i SA	19
Kriteret e klasifikimit të ASAS për axSpA dhe SpA periferike	24
Ndryshimet në Rezonancë Manjetike tek pacientët me Spondiloartit dhe SA	26
DIAGNOZA E SPONDILITIT ANKILOZANT	29
Kriteret e modifikuar të New York	30
Ndryshimet spinale në grafitë e të semurëve me SA	31
Diagnoza diferenciale radiografike	31
Gradimi i ndryshimeve spinale në SA	32
PROGRESIONI I SËMUNDJES, POSTURA DHE DEFORMIMET	32

2. MANIFESTIMET KLINIKE DHE TRAJTIMI I SA	34
MANIFESTIMET SPINALE REUMATIZMALE	34
Dhimbja e mesit	34
Dhimbja e krahavorit	36
Kufizimi i lëvizshmërisë spinale	36
MANIFESTIMET EXTRASPINALE REUMATIZMALE	37
Entesiti	37
Artriti i artikulacioneve koksofemorale dhe të supit	37
Daktiliti	38
MANIFESTIMET EXTRA ARTIKULARE	38
Sëmundjet e syve	38
Manifestimet kardiovaskulare	39
Manifestime neurologjike	40
Frakturat	40
TË DHËNAT E LABORATORIT	40
INSTRUMENTAT VLERËSUES	41
KATEGORITË KRYESORE STUDIMORE TË ASAS	42
MJEKIMI I SA	43
Trajtimi medikamentoz	44
Fizioterapia dhe ndërhyrjet jo medikamentoze	50
VLERËSIMI I SA; INDEKSET E PËRBËRË	51
CILËSIA E JETËS	52
STATUSI PSIKOLOGJIK	54
3. STUDIMI PRAKTIK	56
METODOLOGJIA E STUDIMIT	56
Përshkrim	56
Pacientët dhe metodat	56
Analiza statistikore	58
Rezultatet	59
DISKUTIM	69
REKOMANDIMET	73
BIBLIOGRAFIA	74

LISTA E TABELAVE

Tabela 1	Klasifikimi i Spondilitit Ankilozant. Romë 1961	21
Tabela 2	Kriteret e klasifikimit për Spondilitin Ankilozant New York 1966	21
Tabela 3	Kritere të klasifikimit të Spondilitit Ankilozant. New York 1984	22
Tabela 4	Kriteret Amor të klasifikimit të Spondiloartritit	23
Tabela 5	Kriteret e klasifikimit të Spondiloartropative : ESSG	24
Tabela 6	Sistemi i gradimit të radiografive të New York	31
Tabela 7	Instrumentat specifik për cdo domen të të Grupeve thelbësore	43
Tabela 8	Rekomandimet e ASAS/EULAR për menaxhimin e SA	48
Tabela 9	Rekomandimet e ASAS për përdorimin në pacientë të preparateve anti-TNF	49
Tabela 10	Karakteristika klinike dhe demografike të pacientëve	59
Tabela 11	Karakteristika të pacientëve	60
Tabela 12	Grupet moshore sipas gjinisë	60
Tabela 13	Ushtimi i pacientëve	61
Tabela 14	Shpërndarja e HLA-B27	62
Tabela 15	Korelacionet e indekseve	63
Tabela 16	Shpërndarja e pacientëve në bazë të stratifikimit të BASDAI	63
Tabela 17	Cilësia e jetës dhe statusi psikologjik i pacientëve	64
Tabela 18	Diferenca ndërmjet parametrave në bazë të stratifikimit të BASDAI	65
Tabela 19	Aktiviteti i sëmundjes në përputhje me stratifikimin e HADS-A dhe HADS-D	66
Tabela 20	Karakteristikat e pacientëve dhe individëve të shëndetshëm kontroll	67

LISTA E FIGURAVE

Figura 1	Hipotezat e HLA	8
Figura 2	Kriteret klasifikuese të ASAS për SpA axial	25
Figura 3	Kriteret klasifikuese të ASAS për SpA periferik	25
Figura 4	Kriteret e Calin	35
Figura 5	Kriteret e Rudwaleit	35
Figura 6	Kriteret e ekspertëve të IBP	35
Figura 7	Lloje të shkallëve matëse	42
Figura 8	Rekomandimet e ASAS/EULAR për menaxhimin e SA	44
Figura 9	Shpërndarja e variablit Moshë	59
Figura 10	Shpërndarja e variablit ERS	59
Figura 11	Scatter plot i Regresionit	65

LISTA E GRAFIKËVE

Grafiku 1	Shpërndarja e grupmoshave	60
Grafiku 2	Ushtrimi i pacientëve	61
Grafiku 3	Niveli i arsimimit të pacientëve	62
Grafiku 4	Statusi i punësimit të pacientëve	62
Grafiku 5	Vlerat mesatare të BASDAI, BASFI dhe BAS-G	63
Grafiku 6	Cilësia e jetës dhe statusi psikologjik	64
Grafiku 7	Variablet sipas stratifikimit BASDAI	66
Grafiku 8	Vlerat e SF-36 PCS dhe SF-36 MCS të pacientëve me SA dhe dhe personave të shëndetshëm “kontroll”	68

SHKURTESA

SA	Spondiliti Ankilozant
SpA	Spondiloartrit
RM	Rezonanca Manjetike
ASAS	Shoqata Ndërkombëtare për Vlerësimin e Spondilartritit
ESSG	Grupi Evropian Studimor i Spondyloartropatisë
HLA-B27	Antigjeni human leukocitar – B27
KMHK	Kompleksi Madhor i Histokompatibilitetit
TNF	Faktori i nekrozës tumorale
CTL	Limfocitet T-citolitike
NK	Qelizat vrasëse natyrore
ERAAP	Aminopeptidazë e Retikulumit Endoplazmatik e Lidhur me Procesin e Përpunimit të Antigenit
RE	Retikulum endoplazmatik
IFN-γ	Interferon gama
CNX	Kalnexin
PLC	Kompleksi ngarkues peptidik
CRT	Kalretikulin
LCR	Kompleksi i receptorit leukocitar
UPR	Përgjigja qelizore për proteinat e papalosura
SRE	Stres i retikulumit endoplazmatik
PK	Palca e kockës
PGE2	Prostaglandina E2
IGF-1	Faktor i rritjes i ngjashëm me insulinën
PTH	Hormoni paratiroid
BMP	Proteinat kockore morfogjenike
M-CSF	Faktori makrofageal stimulues i kolonisë
Wnt	Proteinat Wingless
AR	Artrit Reumatoid
IBP	Dhimbja inflamatore e mesit
IBD	Sëmundje inflamatore e zorrës
BME	Edema e palcës së kockës
CV	Artikulacionet costovertebrale
DISH	Hiperostoza difuze skeletike idiopatike
AAU	Uveiti anterior akut
RA	Regurgitacioni aortik
PCR	Proteina C reaktive
VAS	Shkallë vizuale analoge
EULAR	Liga Evropiane kundër Reumatizmës
WHO	Organizata Botërore e Shëndetësisë
QSUT	Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë
AJS	Preparat anti-inflamator jo steroid
HRQoL	Cilësia e jetës e lidhur me shëndetin
RBBB	Bllok i degës së djathtë

FALENDERIME

Falenderoj udhëheqësen time Shkencore Prof.asc.Teuta Backa Çiço për përzgjedhjen e një teme me vlera nga pikëpamja profesionale dhe për ndihmën, suportin dhe ofrimin në çdo rast të eksperiencës e ekspertizës së saj klinike.

Një falenderim të veçantë për të gjithë personelin e klinikës së Reumatologjisë dhe Statistikës në QSUT për punën e palodhur dhe mbështetjen e pakursyer gjatë viteve.

Falenderim, mirënjohje dhe respekt për punën dhe kontributin e çmuar të EULAR, ACR, ASAS, OMERACT, WHO, stafeve të revistave dhe shoqatave mjekësore, për përmirësimin dhe avancimin e mjekësisë moderne.

Mirënjohje familjes sime për gjithëshka ka kanë bërë për mua, dhe mbështetjen e gjithanshme të ofruar për realizimin e këtij punimi.

...ky ka qenë një projekt i gjatë dhe i mundimshëm, plot me të panjohura dhe sfida, me vështirësi e të papritura, ditë me shi e shumë netë pa gjumë...dhe njëkohësisht një rrugëtim i mrekullueshëm në sferën e shkencës së mjekësisë, një eksperiencë aftësimi dhe ngritjeje profesionale, e bërë realitet me shumë përkushtim dhe pasion, ku tejkalimi i çdo pengese u konsiderua një fitore më tepër dhe një hap më pranë horizonteve të reja...!

ABSTRAKT

Përshkrim: Spondiliti ankilozant (SA) është një sëmundje kronike inflamatore reumatizmale, me dekurs progresiv që bën pjesë në grupin e Spondiloartropative. Patologjia prek zakonisht artikulacionet sakroiliake, nivele të ndryshme të shtyllës kurrizore dhe më rrallë artikulacionet periferike e organet e brendshme. Sëmundja është rreth tre herë më e shpeshtë në meshkuj se në femra, dhe fillon zakonisht në adoleshencën e vonë ose në vitet e para të moshës madhore. Spondiliti Ankilozant mund të çojë në shfaqjen e kufizimeve të rënda funksionale, jo vetëm për shkak të prekjes së shtyllës kurrizore, por edhe si rezultat i pranisë së manifestimeve ekstrapinale të tipit: artrit periferik, manifestime kardiake, neurologjike, sëmundje inflamatore e zorrës dhe uveit. Dhimbja kronike dhe invaliditeti ndikojnë në cilësinë e jetës (QoL) të të sëmurëve me SA.

Objektivat: Studimi ka për qëllim të vlerësoj cilësinë e jetës të lidhur me shëndetin, në pacientët me Spondilit Ankilozant Aktiv.

Metodat: Ky është një studim i tërthortë observues i 110 pacientëve. Të gjithë të sëmurët u diagnostikuan me SA, bazuar në kriteret diagnostikuese të modifikuara të New York-ut. Diagnostikimi u realizua nga mjekë reumatologë, të cilët bënë ekzaminimin fizik të pacientëve, vlerësimin e pranisë së: sakroilitit radiografik, shtyllës kurrizore në formë të shkopyt të bambusë dhe syndesmofiteve. Pacientëve iu bënë të gjitha analizat biokimike dhe imunologjike. Stratifikimi i tyre u bë në bazë të vlerave të BASDAI individual dhe pacientët me vlera të BASDAI ≥ 4 u konsideruan me sëmundje aktive. Për vlerësimin e cilësisë së jetesës u përdor një matës xhenerik: SF-36 dhe një instrument specifik për sëmundjen - ASQoL.

Rezultatet: Grupi i pacientëve përbëhej nga 90 meshkuj (81.8%) dhe 20 femra (18.2%). Moshë mesatare e pacientëve ishte (42.23 ± 9.93) dhe zgjatja e sëmundjes në vite (12.22 ± 5.63). Grupi i pacientëve me vlera të BASDAI ≥ 4 kishte cilësi jete të lidhur me shëndetin më të ulët se grupi i pacientëve me BASDAI < 4 , dhe ndryshime statistikisht të rëndësishme u identifikuan dhe për parametra të tjerë klinik.

Konkluzione: Studimet kanë treguar se sëmundja aktive ndikon negativisht në cilësinë e jetës të të sëmurëve me Spondilit Ankilozant. Është e rëndësishme, që këta pacientë të marrin terapi medikamentoze, në përputhje me protokollet kombëtare dhe rekomandimet ndërkombëtare, si dhe të realizojnë në mënyrë të rregullt ushtrimet fizike e të ruajnë posturën normale trupore. Personeli mjekësor duhet të ketë parasysh që, të sëmurët kanë ndryshime të funksionimit të tyre mendor dhe fizik si pasojë e sëmundjes, dhe këto ndryshime mund të kenë efekt negativ në cilësinë e tyre të jetës. Pacientët duhet të informohen për të gjitha aspektet e patologjisë, si edhe t'ju ofrohet e tërë mbështetja e nevojshme institucionale për përballimin e kësaj sëmundjeje kronike invalidizuese.

ABSTRACT

Background: Ankylosing spondylitis (AS) is a progressive, chronic inflammatory rheumatic disease, pertaining to the group of Spondylarthrides. This disorder affects mainly the sacroiliac joints, different regions of the vertebral column and less frequently peripheral joints and internal organs; SA is about 3 times more common in males than in females and starts usually by late adolescence or in the early years of adulthood. The severe functional limitations observed in Ankylosing Spondylitis are not only the result of the predominating spinal disorders but also the result of extraspinal disease manifestations like - peripheral arthritis, cardiac and neurological involvement, inflammatory bowel disease and uveitis. Chronic pain and invalidity adversely affect the quality of life (QoL) of patients with AS.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the health-related quality of life in patients with active Ankylosing Spondylitis

Methods: 110 patients were included in this cross-sectional study. All patients were diagnosed with AS based upon the modified New York diagnostic criteria. Trained rheumatologists made the diagnosis by examining patients physically; reviewing their x-rays in order to assess the presence of - sacroiliac arthritis, bamboo spine and syndesmophytes. All relevant biochemical and immunological tests were ordered and evaluated. Patients were stratified according to their BASDAI scores and those with BASDAI ≥ 4 were considered to have active disease. Health related quality of life was measured with a generic modality (SF-36) and specific instrument (ASQoL).

Results: There were 90 males (81.8%) and 20 females in this group (18.2%). Patients mean age was (42.23 \pm 9.93) and disease duration (12.22 \pm 5.63). Patients with BASDAI ≥ 4 had a decreased health related quality of life and statistically significant changes were observed for other variables too.

Conclusions: Studies show that active disease affects negatively Ankylosing Spondylitis patients' quality of life. These patients should receive treatment in accordance with approved national guidelines and international recommendations. They should exercise regularly and maintain proper posture. Medical personnel should be aware of the fact that the mental and physical functioning of these patients is affected by the underlying pathology and their quality of life is decreased. Patients should get information regarding all aspects of this pathology and obtain all the institutional support that they need, to face this chronic and invalidating disorder.

PËRSHKRIM I SPONDILITIT ANKILOZANT

1

HYRJJE

Spondiliti Ankilozant (SA) është një çrregullim që bën pjesë në grupin e Spodiloartropative, (SpA, Spondiloartrideve), i cili përmbledh sëmundjet e mëposhtme inflamatore : artritin psoriatik, artritin reaktiv, një nëngrup të artritit juvenil kronik, artritin bashkëshoqërues të sëmundjes inflamatore të zorrës dhe spondilitin ankilozant – patologjinë përfaqësuese të grupit.

Të gjitha patologjitë kanë të përbashkët lidhjen me antigjenin human leukocitar HLA-B27, shpërndarje të ngjashme të dëmtimeve periferike - në trajtë artriti asimetrik me prekje të një numri të kufizuar artikulacionesh të lokalizuara veçanërisht në gjymtyrët e poshtme si dhe praninë e sakroilitit, entesitit, daktilitit, spondilitit dhe uveitit bashkëshoqërues¹.

Në varësi të simptomave predominuese klinike mund të kemi pacientë me:

- SpA aksial – me mbizotërim të dhimbjes inflamatore në rajonin sakroiliak/shtyllën kurrizore ose në të dyja bashkë
- SpA periferik – me mbizotërim të artriteve periferike, entesitit dhe daktilitit
- Mbivendosje këtyre dy kategorive^{2,3}.

Në vitin 1974 Moll dhe kolegë prezantuan për herë të parë, konceptin e Spondiloartrideve seronegative. Më tej në vitin 1990, dy grupe studimore (grupi Europian Studimor i Spondyloartropatisë (ESSG)⁹ dhe Amor et al.¹⁰ propozuan krijimin e kriterëve klasifikuese, të cilat e trajtonin grupin e Spondilartrideve si një entitet diagnostik më vete.

Për të lehtësuar diagnostikimin sa më të shpejtë të sëmundjes dhe realizmin e studimeve klinike, Shoqata Ndërkombëtare për Vlerësimin e Spondilartritit (ASAS) krijoi kriterë të reja klasifikuese për spondiloartritit aksial dhe periferik të cilat përmbajnë dhe informacionin, që ofron ekzaminimi i rezonancës manjetike (RM).

SpA aksial përmbledh format e herëshme inflamatore të patologjisë, në të cilat nuk janë shfaqur ende dëmtimet strukturore në artikulacionet sakroiliake, të njohura si - **SpA jo radiografik**, dhe fazat e mëvonëshme, në të cilat dëmtimi struktural bëhet i dukshëm në radiografitë konvensionale të artikulacioneve sakroiliake, në trajtën e erozioneve, sklerozave ose urave kockore. **Faza radiografike e sëmundjes**, njihet ndryshe si spondiliti ankilozant klasik¹¹.

Përgjithësisht, diagnoza e saktë e SA vendoset 6 deri në 8 vjet pas shfaqjes për herë të parë të dhimbjes së mesit, dhe në pjesën më të madhe të rasteve kjo vonesë diagnostike është rezultat i shfaqjes relativisht të vonë të sakroilitit radiografik në radiografitë konvensionale^{12,13}. Është vënë re që prania e sakroilitit aktiv në

rezonancën magnetike paraprin shfaqen e mëvonshme të sakroiletitit radiografik^{15,14}. Shumë pacientë në fazat e herëshme të SA paraqesin të gjitha shenjat klinike tipike të sëmundjes, por në mungesë të sakroiletitit radiografik nuk klasifikohen si të sëmurë me SA. Sakroileti klinik tek këta individë, të cilët mendohet se vuajnë nga SA në fazat fillestare, mund të vrojtohet në RM¹³.

Spondiliti ankilozant është një sëmundje inflamatore, kronike e artikulacioneve sakroiliake dhe shtyllës kurrizore. Patologjia fillon zakonisht në rininë e herëshme dhe mund të shoqërohet me shfaqjen e një game të gjërë dëmtimesh ekstraspinale e prekje të organeve të brendshme si sytë, zorra, zemra. Emri i çrregullimit e ka origjinën nga Greqishtja. “Ankylos” do të thotë e shtrembët dhe “Spondylos” vertebër spinale. Ankiuloza lidhet me praninë e urave kockore ose fibrozës ndërmjet artikulacioneve.

Patologjia prek entesat, pra vendet ku ligamentet, tendinat dhe kapsulat bashkohen me kockën dhe mendohet që dëmtimi të jetë rezultat i tre proceseve të mëposhtme patologjike:

- Inflamacionit
- Erosionit kockor
- Formimit të syndesmofiteve

Të sëmurët me SA shfaqin ngurtësimin progresiv përgjatë gjithë shtyllës kurrizore. Ankiuloza (që përfshin fuzionimin e disa ose të gjitha artikulacioneve spinale) shfaqet disa vite pas fillimit të patologjisë, dhe vërehet në rreth dy të tretat e pacientëve.

Pacientët me forma të rënda dhe të zgjatura të sëmundjes kanë risk të shtuar për vdekje të parakohshme, por në përgjithësi jetëgjatësia e të prekurve nuk ndryshon shumë nga popullata normale, e shëndetshme^{4,5,6}.

SA fillon zakonisht në dekadën dytë ose të tretë të jetës^{23,24}, dhe rreth 80% e pacientëve i shfaqin simptomat e para nën moshën 30 vjeç⁷. Pacientëve me HLA-B27 pozitive iu fillon sëmundja rreth 10 vjet më parë sesa pacientëve që kanë HLA-B27 negative⁸.

HISTORIA E SPONDILITIT ANKILOZANT

Spondiliti Ankilozant ka prekur njerëzimin përgjatë të gjitha kohërave, dhe janë zbuluar raste me këtë patologji që nga antikiteti¹⁶⁻¹⁸. Nuk është përcaktuar ende përfundimisht, nëse çrregullimet skeletike të pranishme tek faraonët e Egjiptit të lashtë, përfshi këtu Rames II, janë rezultat i hiperostozës difuze skeletike, spondilitit deformans apo Spondilitit Ankilozant¹⁹.

Në vijim paraqiten shkurtimisht në mënyrë kronologjike zbulimet/arritjet më të rëndësishme klinike të lidhura me Spondilitin Anikozant.

Përshkrimi i parë klinik i SA është bërë nga mjeku Irlandez Bernard Connor, i cili paraqiti fuzionin kockor të shtyllës kurrizore dhe artikulacioneve sakroiliake, në një skelet human.

Në gjysmën e dytë të shekullit të 19, tre neurologë të njohur të kohës - Adolph Strümpell nga Leipzig, Vladimir Bechterew nga St. Petersburgu dhe Pierre Marie nga Parisi prezantuan raste klinike me Spondilit Ankylozant.

Në librin e tij, të botuar në vitin 1884, Adolph Strümpell përshkroi dy raste me prani të një çrregullimi të veçante dhe unik, i cili kishte aftësi të përparonte gradualisht në ankilozë të plotë të shtyllës kurrizore dhe artikulacioneve sakroiliake²⁰. Ai vijoi më tej duke i prezantuar vëzhgimet e tija klinike, në një artikull shkencor, të publikuar në vitin 1897.

Në vitin 1893, Bechterew zbuloi raste të ngjashme klinike me prani ngurtësimi dhe deformimi spinal, por theksoi se ekzistonin ndryshime ndërmjet observimeve të tij dhe atyre të përshkruara nga Marie dhe Strümpell.

Në vitin 1898, Marie paraqiti saktësisht tiparet klinike dhe anatomike të SA, në prezantimin e tij “La Spondylose Rhizomelique” (terma të marra nga fjalët Greke, *spondylosis* = vertebër, *rhiza* = rrënjë, dhe *melos* = extremitet), para Shoqatës Mjekësore të Spitalëve të Parisit. Në këtë prezantim ai vuri në dukje praninë e prekjes periferike të shpatullave dhe ijeve tek të sëmurët me SA. Në vijim, doktori dhe studenti i tij Andre Leri, realizuan observimet e nevojshme anatomike patologjike, të cilat çuan në kompletimin e përshkrimit klinik të Spondilitit Ankylozant (ndërmjet vitit 1899 dhe 1906). Ky term përbën emërtimin përfundimtar që iu dha patologjisë duke zëvendësuar përcaktimin e mëparshëm - *spondylitis rhizomelique* dhe emërtimet e tjera.

Në vitin 1895, Roentgen zbuloi rrezet-x, ndërsa në vitin 1930, Forrester, Drebs, dhe Scott përshkruan sakroileitin radiografik. Robert dhe Forrester vëzhguan më tej syndesmofitet²².

Studimet klinike treguan qartë, që sakroileiti është i pranishëm në 95% të pacientëve me SA; dhe sakroileiti radiografik zuri një vend të rëndësishëm në kriteret diagnostike dhe klasifikuese (New York, 1984), të kësaj sëmundjeje. Sakroileiti inflamator akut, i diagnostikuar në RM është pjesë e kriterëve klasifikuese të ASAS për spondilartritit aksial.

EPIDEMIOLOGJIA

SA fillon zakonisht në dekadën e dytë ose të tretë të jetës^{7,23,24}. Një studim me 3000 pacientë gjermanë me AS tregoi shpërndarjen e mëposhtme moshore të shfaqjes së simptomave të para spondilitike:

- 90% të pacientëve u prekën nga sëmundja kur ishin ndërmjet moshës 15–40
- 4% kur ishin nën moshën 15 vjeç
- 6% të pacientëve, iu shfaqen simptomat kur ishin më të mëdhenj se 40 vjeç^{25,24}.

Meshkuj preken dy deri në tre herë më shumë se femrat nga SA²⁴. Studime të mëdha epidemiologjike kanë treguar se femrave iu shfaqet sëmundja mesatarisht 1 deri në 2 vjet më parë se meshkujve, por ato diagnostikohen mesatarisht 1 deri në 2 vjet më vonë²⁶⁻²⁸. Studime të tjera afatgjata kanë treguar se femrat me SA shfaqin

përgjithësisht më pak ankilozë radiografike të shtyllës kurrizore dhe rrjedhimisht më pak dëmtime strukturore^{26,29,30}. Për këtë arsye pritet që femrat me SA të kenë përgjithësisht një formë më të lehtë të sëmundjes së meshkujt.

Lidhja me HLA-B27 dhe nëntipat e saj

Dihet prej shumë kohësh që SA ka karakter familjar. Prania e historisë positive familjare për SA, ose për ndonjë SpA tjetër është raportuar në 7% deri 36% të pacientëve me spondilit ankilozant³¹.

Të afërmit e gradës së parë të pacientëve me SA kanë 10% risk për tu prekur nga kjo patologji, risku rritet në 20% nëse i afërmi ka HLA-B27+ por ullet në më pak se 1% nëse i afërmi ka HLA-B27⁻³².

Studimet në binjakë kanë treguar se sëmundja ka bazë të lartë trashëgimie. Ajo shfaqet në 63% të binjakëve monozigotë, e 12% të binjakëve dizigotë. Risku shtohet me 23%, nëse të dy binjakët janë HLA-B27+. Studimet kanë deduktuar gjithashtu që më shumë se 90% e riskut për shfaqjen e SA është i përcaktuar gjenetikisht³³.

Prevalenca e SA korelon në menyrë të drejtpërdrejt me prevalencën e HLA-B27, dhe mendohet të variojë globalisht nga 0.1% në 1.4%. Duke qënë që ka pak studime prevalence krahasuar me sëmundjet e tjera reumatizmale si artriti reumatoid (AR), është e vështirë që të flitet për të dhëna të sakta³⁴.

Çrregullimi është më e shpeshtë në popullatën Kaukaziane se në racat e tjera.

HLA-B27 është positive në 90–95% të pacientëve me SA, dhe vërehet një nivel i lartë polimorfizmi gjenetik. Polimorfizmi është përgjithësisht rezultat i ndryshimeve nukleotide, në ekzonët 2 dhe 3, të cilët kodojnë domenët alpha 1 dhe 2 të gropëzës antigjen-lidhëse të HLA-B27⁵⁴⁻⁵⁶.

Aktualisht njihen rreth 105 nëntipa të ndryshëm HLA-B27, të emëruara respektivisht nga HLA-B*27:01 në HLA-B*27:106⁵⁷. Prania e nëntipave të ndryshëm të HLA-B27 shoqërohet me shfaqjen e sëmundjeve të ndryshme. Në pacientët me SA është gjetur shpesh (ekziston lidhje e fortë) prania e HLA-B*2705, HLA-B*2704 dhe HLA-B*2702 positive, dhe më rrallë ajo e HLA-B*2706, dhe HLA-B*2709+.

HLA-B*2705 është i pranishëm në pothuajse të gjitha popullatat e planetit. Ky është nëntipi predominues në popullatat autoktone të Siberisë Lindore dhe Amerikës së Veriut dhe gjendet në rreth 90% të individëve HLA-B27+ me origjinë nga Europa veriore. B*2705 ndahet më tej në nëngrupet e mëposhtme - B*27052, B*27053 dhe B*27054, përmes zëvendësimeve të heshtura të nukleotidëve të vetëm (silent nucleotide substitutions – zëvendësime që nuk shoqërohen me zëvendësime aminocidike)³⁵.

HLA-B*2702 është i pranishëm kryesisht tek individët me prejardhje nga zonat e Lindjes së Mesme (këtu vihet re prevalenca më e lartë), Evropës e Afrikës Veriore dhe është nëntipi që vërehet më shpesh në grupet nga Evropa Jugore. Përhapja e këtij nëntipi është vrojtuar në popullatën Kaukaziane dhe përbën 5-10% të nëntipeve të HLA-B27 tek Evropianët. HLA-B * 2702 është gjetur gjithashtu në popullatat Mestizo Meksikane dhe popullatat e Amerikës së Jugut, duke reflektuar probabilitet

përzierjen Evropiane. Mungesa e këtij nëntipi në Afrikën sub Sahariane, frekuenca relativisht e lartë në disa grupe popullatash, dhe prania jo shumë e shpeshtë në popullatat aziatike, sugjerojnë që ky është një nëntip mjaft i vjetër. Ai mund të jetë shfaqur për të parë menjëherë pas imigrimit të parë human nga Afrika³⁵.

HLA-B*2704 është nëntipi HLA më i përhapur në Azinë Lindore, i pranishëm në popullatat Koreane, Eskimeze dhe Siberiane Chukchis. Nëntipi është vrojtuar gjithashtu tek Eskimezët e Alaskës, Inuitët³⁶, Polinezianët dhe fiset e Amerikanëve indigjen (autotokton)^{37,38}. Ky është nëntipi mbizotërues në popullatat Kineze³⁹, Japonese⁴⁰ dhe Tailandeze⁴¹. B*2704 shfaqet rrallë në popullatën Indiane⁴².

HLA-B*2706 është i pranishëm kryesisht në Azinë juglindore, në Malajzi. Ky nëntip B27, që vihet re më shpesh tek individët e shëndetëshëm “kontroll”⁴³, nuk është i lidhur me sëmundje dhe ndryshon nga B*2704 vetëm nga dy zëvendësime aminoacidesh në domenin e dytë. Është nëntip i vjetër.

HLA-B*2709 është përshkruar vetëm në Sardenjë dhe në Italinë jugore, duke përbërë rreth 20% të aleleve B27 në ishullin e Sardenjës dhe 3% të aleleve B27 të Italisë jugore. HLA-B*2705 është një aliel tjetër i pranishëm shpesh në këtë zonë. HLA-B27+ është e pranishme në 4% të popullatës së përgjithëshme të Sardenias; studimet e për këtë grup, kanë treguar se pjesa më e madhe e aleleve HLA-B*2705 trashëgohen në haplotipin: HLA-A2; Cw2; B27; DRI6, dhe shumica e aleleve B*2709 trashëgohen në një haplotip tjetër (HLA-A32 ose A30; Cw1; B27; DRI2)⁴⁴.

I vetmi ndryshim ndërmjet HLA-B*2705 dhe HLA-B*2709 është në formacionin aminoacidik 116 të zinxhirit të rëndë - **Asp** për HLA- B*2705 dhe - **His** për HLA-B*2709, (D116H). HLA-B*2704 ndryshon nga HLA-B*2706 në formacionin aminoacidik 114 dhe 116 të vargut të rëndë. Studimet kanë treguar që të dyja këto formacione aminoacidike ndikojnë në specificitetin peptidik dhe njohjen nga qelizat T, pasi ndodhen në dyshtim të ‘gropëzës’ antigjen lidhëse, krijojnë një pjesë të xhepit-F, dhe mbulohen gjatë lidhjes me një peptid. Ndryshimet në formacionet aminoacidike 114 dhe 116 cojnë në krijimin e lidhjeve për antigjen të ndryshëm peptidik⁴⁵.

Prevalenca

Prevalenca e SA në popullatën Kaukaziane e përcaktuar me kriteret diagnostikuese të modifikuara të New York, varion nga - 197 raste për 100,000 banorë në Shtetet e Bashkuara, në 68 raste për 100,000 banorë për popullatën më të madhe se 20 vjec të Hollandës^{46,47}.

Prevalenca e SA klinik në Francë është 150 raste në 100,000 të rritur, ndërsa në Norvegji ajo është 210 raste në 100,000 të rritur^{48,49}; prevalenca e sëmundjes në Finlandë është rreth 150 raste për 100,000 banorë⁵⁰.

Studimet kanë treguar se incidenca e SA është rreth - 7.2 raste për 100,000 të rritur në Shtetet e Bashkuara, 7.26 raste për 100,000 në Norvegji (ne 50 vitet e fundit është vrotjuar një incidencë konstante) dhe 6.9 për 100,000 të rritur në Finlandë. Në Japoni incidenca është rreth 0.48 / 100,000⁵² banorë, ndërsa një studim Grek tregoi se

incidenca në këtë vend ishte në vlera më të ulta se në vëndet e lart përmendura (rreth 1.5 / 100.000)⁵³.

Përgjithësisht incidenca dhe prevalenca e SA pasqyrojnë deri diku frekuencën e HLA-B27 në popullatë, çka shpjegon dhe mungesën pothuajse të plotë të patologjisë në Afrikën jugore, përhapjen e ulët në Japoni, frekuencën më të lartë të SA në Norvegji krahasuar me vendet e tjera evropiane, dhe frekuencën e lartë të sëmundjes në popullatat indigjene (autoktone) të rajoneve cirkumpolare dhe subarktike të Amerikës së Veriut dhe Euroazisë⁵¹.

ETIOPATOGENESA E SPONDILITIT ANKILOZANT

Shkaqet e Spondilitit Ankylozant janë multifaktoriale dhe të lidhura me praninë e një sërë kaskadash biokimike të ndërthurura me njëra tjetrën. Shkaktarët madhorë mund të klasifikohen në dy grupe kryesore:

- Grupi i parë përmbledh faktorët gjenetikë dhe riskuesit mjedisorë.
- Grupi i dytë përfshin mediatorët e ndërmjetëm të kaskadave biokimike të inflamacionit. Këto mediatorë përbëjnë objektivat moduluese të terapive aktuale medikamentoze.

Faktorët gjenetikë dhe mjedisorë

Shfaqja e SA është e lidhur me praninë e një komponenti të fortë gjenetik. Në riskun e shfaqjes së kësaj sëmundjeje kontribuojnë si gjenet që kodojnë HLA-B27 ashtu dhe gjenet jo-KMHK (Kompleksi Madhor i Histokompatibilitetit). Është sugjeruar që në patogjenezën e sëmundjes mund të kontribuojnë një sërë faktorësh mjedisorë (p.sh. shumë baktere të ndryshme) dhe jo një agjent i vetëm.

Roli i HLA-B27 në etiopatogjenezën e Spondilitit Ankylozant, hipotezat kryesore

a. Karakteristikat fiziologjike dhe palosja e molekulave të KMHK klasa I

Tek njerëzit, kompleksi madhor i histokompatibilitetit (KMHK) lokalizohet në kromozomin 6 dhe përbëhet nga më shumë se 200 gjene. Këto janë quajtur dhe gjenet e antigenit human leukocitar ose gjenet HLA sepse u zbuluan për herë të parë gjatë vëzhgimit të diferencave antigenike tek qelizat e bardha të gjakut të personave të ndryshëm. Gjenet e kompleksit madhor të histokompatibilitetit kanë polimorficitet të theksuar.

Ky kompleks ka për funksion kodimin e molekulave membranore, që lokalizohen në sipërfaqen e shumë qelizave të organizmit dhe luajnë një rol të rëndësishëm në përgjigjen imunitare.

Ka gjene që kodojnë proteinat e KMHK të klasës I, të klasës II dhe të III.

Tek njerëzit janë të pranishme:

- Tre lokuse (klasa) kryesore gjenesh për kodimin e vargut polipeptik - α të molekulave të KMHK të klasës I të quajtura HLA-A, -B dhe C, me lokalizim në kromozomin 6;

- Tre cifte klasash gjenetik që kodojnë zinxhirët polipeptik α dhe β të molekulave të klasës II të KMHK të quajtura respektivisht HLA-DR, -DP, dhe -DQ.
- KMHK të klasës III kodon molekulat e faktorit të nekrozës tumorale (TNF) dhe një sërë molekulash të sistemit të komplementit.

Molekulat e KMHK të klasës I janë struktura heterodimere, që kanë në përbërje të tyre një **zinxhir të rëndë alfa** (një glikoproteinë integrale membranore e llojit I, 45 000 M) dhe e një **β 2-mikroglobulinë** (β 2M - një proteine e tretëshme, 12 000 MW). Pjesa ekstraqelizore e zinxhirit të **rëndë** paloset në tre domene (α 1, α 2 dhe α 3), ndërsa β 2M formon domenin e katërt. Domenet α 1 dhe α 2 formojnë gropëzën peptid-lidhëse, e cila ndodhet në sipërfaqen e sipërme të molekulës së KMHK klasa I dhe lidh peptide antigenike, me gjatësi 8-10 amino acide¹²¹.

Proteinat e KMHK klasa I janë molekula peptid-paraqitëse, të cilat lidhen me një gamë të gjërë peptidesh të formuar kryesisht nga degradimi metabolik i proteinave endogjene, përfshi këtu komponentët e vet organizmit, strukturat virale dhe i paraqesin ato në sipërfaqen e qelizës.

Në sipërfaqe të qelizës kompleksi KMHK-peptid njihet nga Limfocitet T- citolitike (CTL) dhe qelizat vrasëse natyrore (NK), të cilat kanë tolerancë për antigenët e organizmit dhe vrasin qelizat e infektuara ose të modifikuara (p.sh qelizat tumorale).

Këto molekula ndodhen në të gjitha qelizat e trupit¹²¹ dhe nuk mund të palosen në mënyrën korrekte dhe eksportohen në sipërfaqen qelizore, nëse nuk janë të lidhura në mënyrë të qëndrueshme me një ligand peptidik. Lidhja me ligandin peptidik përcakton në mënyrë kritike vetitë biokimike dhe imunologjike të molekulave KMHK të klasës I¹²².

Pjesa më e madhe e degradimit të proteinave citosolike realizohet përmes një kompleksi të madh multikatalitik proteasik të quajtur **proteazom**, i cili përbëhet tipikisht nga një bërthamë katalitike 20S dhe dy mbulesa (caps) rregullatore - 19S, në çdo skaj. Bërthama katalitike dhe mbulesat rregullatore janë komplekse proteinash me shumë nënnyjësi. Proteazomi prodhon peptide, të cilat janë gati për tu transportuar në retikulumin endoplazmatik. Edhe peptidet që kanë gjatësi më të madhe se gropëza lidhëse e KMHK mund të transportohen në retikulumin endoplazmatik, ku ju shkurtohen mbaresat aminike në gjatësinë finale prej 8-11 amino acidesh nga një aminopeptidazë e quajtur - Aminopeptidazë e Retikulumit Endoplazmatik e Lidhur me Proçesin e Përpunimit të Antigenit (ERAAP)¹²³. Njësoj si përbërësit e tjerë të kaskadës antigen-përpunuesë ekspresioni i ERAAP shtohet (upregulate) nën veprimin e IFN- γ ¹²⁴.

Molekulat e KMHK I palosen dhe maturohen (në konformacionin e tyre të qëndrueshme kuaternar) në brëndësi të lumenit të retikulumit endoplazmatik (RE) dhe lidhja me peptidet është një pjesë integrale e këtij proçesi. Për të arritur këtë qëllim është e nevojshme zhvendosja e peptideve nga citosoli në lumenin e RE dhe ky funksion realizohet nga një Transportues i Lidhur me Proçesin e Përpunimit Antigenik (TAP)^{125,126}.

TAP është një heterodimer i përbërë nga dy nënnyjësi TAP1 dhe TAP2, të cilat kanë një domen N-terminal membranor dhe një domen C-terminal lidhës nukleotidesh

^{125,126}. Gjenet TAP1 dhe TAP2 lokalizohen brënda KMHK dhe nxiten nga **interferonet**, të cilat prodhohen në përgjigje të infeksioneve virale. Infeksionet virale shtojnë gjithashtu transportimin e peptideve nga citosoli në retikulumin endoplasmatik. Kompleksi TAP preferon peptide me gjatësi 8-16 amino acide¹²³, dhe ka gjithashtu funksion “skelë” gjatë fazës përfundimtare të maturimit të molekulës së KMHK klasa I.

Proçesi i lidhjes së peptideve fillon me bashkimin e vargut të rëndë (H) të sapoformuar të klasës I me molekulën shoqëruese (chaperon) kalnexin (CNX). Ky proçes ka për qëllim të nxisë palosjen e vargut të rëndë (H), të vonoj degradimin dhe të parandaloj daljen premature të vargut të rëndë nga RE¹²⁷⁻¹²⁹. CNX nxit gjithashtu lidhjen edhe më efikase të vargut H me $\beta 2$ - microglobulinën ($\beta 2m$) dhe çon në formimin e një formacioni të pa-qëndrueshëm: varg H- heterodimer $\beta 2m$ ¹²⁷, i cili bëhet pjesë i një kompleksi të madh me shumë nënjësi i njohur si kompleksi ngarkues peptidik (PLC). Tek njerëzit dhe minjtë positive për disa allotipe të KMHK të klasës I, CNX zëvendësohet nga calreticulina (CRT), e cila është molekula chaperon kryesore e këtij kompleksi^{130,131}. Komponentë të tjerë të kompleksit ngarkues të peptideve janë : TAP, një glikoproteinë transmembranore e tipit I e quajtur tapasin, një thiol oxidoreduktase - ERp57132 dhe ndërveprimi me këtë kompleks lehtëson ngarkimin e peptideve në gropëzën lidhëse të molekulave të klasës së parë.

Pas ngarkimit të peptideve, molekulat e klasës së parë të KMHK shpëputen nga TAP dhe grupohen në zonat eksportuese në membranën e RE, ku rekrutohen në mënyrë selektive në vezikula ngarkuese, për tu transportuar në aparatit Golxhi¹³³. Nga aparati i Golxhit molekulat e KMHK të klasës I transportohen në membranën plazmatike.

Qelizat me prodhim difektoz të kalreticulinës ose tapasinës shfaqin dëmtime në proçesin e formimit të molekulës përfundimtare të KMHK klasa I; molekulat që shkojnë në sipërfaqen e qelizave lidhen me peptide me afinitet të ulët, dhe në mënyrë suboptimale.

b.Roli i HLA-B27 në Spondilitin Ankilozant

HLA-B27 është e pranishme në 90% të pacientëve me SA dhe në më pak se 10% të individëve të popullatës së përgjithëshme¹⁷. Megjithëse, ka rreth 40 vjet që behen studime të shumta intensive kërkimore, roli i saktë i HLA-B27 në patogjenezën e SpA është ende i pasqaruar. Tre janë hipotezat kryesore që po studiohen aktivisht në botë në ditët e sotme, Fig. 1.



Fig. 1 Hipotezat e HLA

1. **Hipoteza e Peptideve Artrogjenike** postulon, që tek pacientë me SA ka dëmtime të tolerancës ndaj disa peptideve, si rezultat i pranisë së ngjashmërisë ndërmjet peptideve personale dhe atyre patogjenike artrit-shkaktuese dhe praninë e prezantimit të mëtejshëm të këtyre peptideve vetëm në kontekstin e molekulës HLA-B27 dhe jo të molekulave të tjera HLA. Po punohet për identifikimin e këtyre peptideve. Janë përcaktuar shumë kandidatë të patestuar të cilët do të kenë nevojë për ekzaminim në të ardhmen¹³⁴⁻¹³⁶.

2. **Hipoteza e Vargut të Rëndë të Lirë** bazohet në observimin se β 2m mund të shkëputet nga vargu i rëndë i HLA në sipërfaqen qelizore, duke formuar një formacion që njihet me emrin - **varg i rëndë i lirë**. Është treguar se këto vargje të rënda të lira ndërveprojnë me njëri tjetrin për të formuar homodimerë dhe mund të lidhen me receptorët alel-specifikë të qelizave vrasëse natyrore (NK) dhe limfociteve T.

Receptorët e sipërpërmendur për HLA-B27 kodohen nga : 1) aleli *KIR3DL1*001* i familjes KIRs (një familje glikoproteinash të shumëllojshme, që janë receptorë të shprehur në sipërfaqe të qelizave humane NK dhe në një nëngroup të qelizave T. Gjenet KIR lokalizohen në kromozomin human 19q13.4 brënda kompleksit të receptorit leukocitar (LCR) dhe përbëjnë një familje multigjenetike (ndryshueshmëria gjenetike e së cilës arrihet përmes ndryshimeve në përmbajtjen gjenetike dhe polimorfizmit alelik¹³⁷) 2) alelet *LILRA1* dhe *LILRB2* të LILRs – një familje receptorësh leukocitarë të ngjashëm me imunoglobulinat të lokalizuara në qelizat NK, T dhe B dhe qelizat e linjës mieloide.

Studimet kanë treguar, se janë zbuluar dimerë vargjesh të rëndë HLA-B27, të cilët lidhen me receptorë imun, në mënyrë të ndryshme nga β 2-mikroglobulina^{138,139} e HLA-B27 klasike. Dimerët janë identifikuar në sipërfaqen e qelizave mononukleare, si edhe është vënë re prania e ekspansionit të qelizave NK dhe atyre CD4+ T, që shprehin-KIR3DL2, në përgjigje të këtyre dimerëve.

3.**Hipoteza e HLA-B27 të papalosur (palosje e gabuar)**. Më sipër u paraqit procesi i palosjes së molekulave të klasës I. Palosja ndodh brënda retikulumit plazmatik. Ky është një proces që kërkon zhvendosje peptidesh. Ai përbëhet nga faza vijuese ciklesh lidhjeje dhe shkëputjeje me molekulat chaperone (ndihmëse) të RE, formim lidhjesh disulfide dhe bashkim me β 2m dhe peptidin, përgjatë së cilave molekula e HLA-B27 maturohet në një formë të qëndrueshme kuaternare dhe transportohet në sipërfaqen qelizore.

Informacioni që i nevojitet një proteine për tu palosur në konformacionin e saj natyror përmbahet në sekuencën e saj primare, megjithatë shpenzohet sasi e madhe energjie për të siguruar që ky proces realizohet në mënyrë efektive dhe pa gabime.

Kur procesi i palosjes së proteinave dëmtohet si rezultat i mutacioneve, polimorfizmit që ndryshon sekuencën amino acidike, ose pranisë së çrregullimeve në komponentët e sistemit të chaperoneve kemi shfaqen e dukurisë së **palosjes së gabuar (protein misfold)**.

Pasojat e procesit të palosjes së gabuar varen nga vëndi i sintezës së proteinës, natyra dhe rëndësia e difektit të palosjes, rëndësia relative e produktit gjenetik dhe nga fakti

nëse kanë ndërhyrë në sasi të mjaftueshme proceset e kontrollit të cilësisë së proteinave¹⁴⁰. Përgjigjia qelizore ndaj palosjes së gabuar proteinike në Retikulumin Endoplasmatik e njohur is UPR (Unfolded Protein Response) është pjesë e një përgjigjeje globale qelizore adaptuese homeostatike ndaj stresit retikulo endoplasmatik (SR)¹⁴¹; UPR ka për qëllim amortizimin e stresit të RE.

SR është një përgjigje që nxitet nga akumulimi i proteinave të papalosura/të palosura në mënyrë të gabuar, pas një çrregullimi të procesit të kontrollit të cilësisë në këtë organel si rezultat i një sërë fenomesh, të tipit:

- Rritje e nivelit të sintezës së proteinave
- Dëmtim i degradimit gjithëpërfshirës të proteasomit
- Deprivim energjistik
- Dëmtim i autofagisë
- Mungesë ose prani e shtruar nutrientësh
- Redox homeostasis dhe çrregullim i nivelit të calciumit
- Inflamacion dhe hipoksi^{143,144}.

UPR përbën bazën e shumë proceseve fiziologjike dhe është i pranishëm në shumë sëmundje humane të tipit: kancer, diabet, çrregullime neurodegjenerative, sëmundje metabolike, aterosklerozë, inflamacion dhe patologji hepatike¹⁴².

Sipas hipotezës së HLA-B27 të papalosur, kjo proteinë ka tendencë të paloset në mënyrë të gabuar dhe grumbullimi dhe shtimi i sasisë së saj nxit aktivizimin e Përgjigjes ndaj Proteinës së Papalosur (UPR), cila në bashkëpunim me aktivizimin e receptorëve të njohjes së motiveve antigenike (Pattern Recognition Receptors) si psh ato për lipopolisaharidet, do të gjenerojnë citokina proinflamatore në nivel të tillë për të shpërthyer artritin^{163,164}.

Përgjigja ndaj Proteinës së Papalosur (UPR)

Më poshtë paraqitet një përmbledhje e mekanizmave përbërës të Përgjigjes ndaj Proteinës së Papalosur (UPR) dhe kaskadat kryesore biokimike të lidhura me këtë proces.

Aktivizimi i UPR ndikon në shume apekte të kaskadave sekretore, dhe ka qëllim rivendosjen në qelizë të homeostazës protein palosëse¹⁴⁵. Tek mamalët UPR ka evoluar në një rrjet dinamik dhe fleksibël kaskadash sinjalizuese, të cilat reagojnë ndaj të dhënave për gjëndje të ndryshme metabolike. Në situata stresi të RE, aktivizimi i saj (UPR) redukton ngarkesën e proteinave të papalosura përmes një sërë mekanizmash që nxisin mbijetesën, përfshi këtu :

- Zgjerimin e membranës së retikulimit endoplasmatik
- Sintezën selektive të komponentëve kryesor të palosjes qelizore dhe makinerisë cilësi kontrolluese dhe uljen e fluksit të proteinave në RE
- Në rastet kur stresi RE nuk menaxhohet (ulet) dhe nuk arrihet homeostaza qelizore UPR nxit apoptozën^{148,149}.

Përgjigja Adaptive UPR kontrollohet nga aktivizimi i tre sensorëve kryesor të stresit: IRE1 (në izoformën α dhe β); faktori i transkripsionit 6 (ATF6) (në të dyja isofromat α dhe β) dhe protein kinaza (PERK)¹⁴⁹.

Në mungesë të stresit RE, proteinat IRE1, PERK dhe ATF6 sekuestrohen në komplekse inaktivë me proteinën lidhëse-imunoglobulin-varg rëndë (BiP; të njohur gjithashtu dhe si GRP78 dhe HSPA5), një chaperon që gjëndet në RE¹⁵⁰⁻¹⁵², megjithëse mekanizmat e saktë të aktivizimit të sensorëve proksimal të SR nuk janë sqaruar ende, duket se shkëputja e tyre nga BiP është e nevojshme.

Këto proteina transmembranore të RE (IRE1, PERK dhe ATF6) transdukojnë sinjale në citosol dhe nukleus për restaurimin e kapacitetit protein palosës përmes aktivizimi të kaskadave të ndryshme biokimike. Akset (boshtet) kryesor biokimike dhe disa nga molekulat që e realizojnë këtë proces paraqiten me poshtë^{146,147}:

Aktivizimi i IRE1. IRE1 është një proteinë transmembranore e tipit I RE ~110 kDa, që ekziston në dy izoforma shumë të konservuara : IRE1 α dhe IRE1 β . IRE1 α është e pranishme në të gjitha qelizat, ndërsa IRE1 β është e pranishme vetëm në qelizat epiteliale gastrointestinale¹⁵⁴. Pjesa citoplazmatike e IRE1 përmbajn domene serine/threonin kinaze dhe domene C-terminale endoribonukleazë^{153,155}. Dimerizimi i IRE1 α , i ndjekur nga autotransfosforilimi, aktivizon funksionin (aktivitetin) e saj - RNazë; molekula e aktivizuar proceson me tej proteinën mRNA koduese (XBP1u) për të prodhuar një faktor aktiv transkriptimi, XBP1 (XBP1s) - XBP1s kontrollon transkriptimin e gjeneve që kodojnë proteinat që marrin pjesë në procesin e palosjes së proteinave : ERAD, kontrollin e cilësisë së proteinave dhe sintezën e fosfolipideve¹⁵⁶. IRE1 α aktivizon gjithashtu kaskadat e kinazës JUN N-terminale (JNK); një kinazë regulluese e sinjalit të apoptozës -1(ASK1), përmes lidhjes me proteinat adaptore si TNF, TRAF2¹⁴².

Aktivizimi i PERK. PERK është një proteinë transmembranore e tipit I, me një domen luminal- RE i cili ngjason shumë me atë të IRE1 dhe një domen citoplazmatik me aktivitet protein kinazë^{157,158}; në mënyrë të ngashme me IRE1, porcioni luminal-RE i PERK lidhet me BIP në qelizat në qetësi dhe vepron si sensor i stresit të RE kur proteina e papalosur rekruton BiP¹⁵⁰.

Pas aktivizimit, PERK fosforilon faktorin eIF2 α për të lehtësuar sintezën e përgjithëshme proteinike, dhe mund të forsojë faktorin - NRF2, një faktor transkriptimi që merr pjesë në metabolizmin redox - fosforilimi i eIF2 α lejon përkthimin e *ATF4* mRNA, e cila kodon një faktor transkriptimi kontrollues për gjenet transkriptuese që marrin pjesë në autofagi, apoptozë, metabolizmin e aminoacideve dhe përgjigjen antioksidante¹⁵⁶.

Aktivizimi i ATF6. ATF6 përfshin dy izoforma: ATF6 α dhe ATF6 β ^{159,160}. Në qelizat me stres të RE, ATF6 transportohet në aparatit Golgi përmes ndërveprimit me kompleksin proteinik COPII, ku përpunohet nga proteasat e sitit 1 (S1P) dhe S2P, duke çliruar fragmentin e saj të domenit citosolik (ATF6f); ATF6f kontrollon shtimin e aktivitetit (upregulation) të gjeneve që kodojnë komponentët e ERAD si dhe gjithashtu XBP1¹⁵⁶.

Megjithëse UPR është thelbësisht një përgjigje pro-mbijetese, në rastet me stres RE të tejzgjatur ose të rëndë, përgjigja e proteinës së papalosur inicion apoptozën¹⁶¹.

- Krahasuar me alele të tjera të HLA, vargjet e rënda të HLA-27 qëndrojnë për një kohë më të gjatë brënda RE. Janë gjetur më shumë forma të papalosura ose të pjesërisht të palosura në mënyrë të gabuar të HLA-B27, sesa tek alelet e tjera. Kjo i

detyrohet ndërmjet të tjerave krijimit të lidhjeve disulfide të dëmtuara dhe formimit të multimerëve ndërmjet vargjeve të rënda.

Studimet imunologjike kanë treguar se vargjet e rënda të HLA-27 të sintetizuara rishmi shfaqin lidhje të zgjatur me BiP, dhe komplekse stabël mund të purifikohen në gjëndje të qëndrueshme nga qeliza të transfektuara që shprehin HLA-B27 duke përdorur antikorpë HC10. Këto proteina të palosura pjesërisht ose të palosura në mënyrë të gabuar qëndrojnë për një fare kohe në RE të lidhura me BiP¹⁶²

Faktorët mjedisor

Stresi mekanik dhe agjentët infektiv janë dy faktorët mjedisor që janë propozuar si kandidatë kontribues në zhvillimin e SA.

Entesat kanë normalisht rolin e shpërndarjes së stresit mekanik. Shenja të dëmtimit të përsëritur dhe riparimit pas stresit, në entesën e Akilit janë vënë dhe në personat pa SA; por mendohet që tek këta të sëmurë këto strese entesike mund të aktivizojnë procese të mëtejshme që çojnë në shfaqjen e inflamacionit, erozioneve kockore dhe formimit të osteofiteve^{170,171}.

Klebsiella spp është agjenti infektiv i propozuar më shpesh si ndikues i rëndësishëm në patogjenezën e SA. Patogjenë të tjerë intraqelizor mund të nxisin shpërthimin e artrit reaktiv, një sëmundje tjetër pjesëtare në familjen e Spondyloartropatisë. Në këtë grup përfshihen: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. dhe *Yersinia* spp., të cilat infektojnë traktin gastrointestinal, dhe *Chlamydia trachomatis*, e cila infekton traktin genitourinar¹⁷².

Duhet theksuar që deri tani nuk ka të dhëna të besueshme që të tregojnë që SA mund të shkaktohet nga një agjent infektiv.

Roli i gjeneve jashtë Kompleksit Madhor të Histokompatibilitetit (jo-KMHK)

Prania ARTS-1 (amino peptidase e reticulumit endoplasmatic), një peptid me rëndësi për procesimin e peptideve në citoplasmën e qelizave dhe polimorfizmi i receptorit IL-23 (R) janë vënë re shpesh tek të sëmurët me SA¹⁶⁵.

IL23R kodon një receptor të rëndësishëm cytokine në nëngrupin TH 17 të qelizave T. Qelizat TH 17 u identifikuan fillimisht si një nëngrup i vecantë qelizash T që shprehin nivele të larta citokinash proinflamatore IL-17 gjatë stimulimit¹⁶⁶. Nëngrupi u identifikua ndërsa studioheshin efektet paradoksale të bllokadës së Interferon-y në modelet eksperimentale të minjve me encephalomyelitis autoimmun extrinsek¹⁶⁷ dhe artrit të induktuar nga kolagjeni¹⁶⁸; modele këto që ngjasojnë shumë me ato për sklerozën multiple dhe artritin reumatoid.

Studimet kanë treguar se ARTS-1 ose ERAP1 dhe tre lokuse të tjera, që përmbajnë aminopeptidaza, përfshi këtu - ERAP2, LN-PEP, dhe NPEPPS, kanë lidhje me etiopatogjenezën e SA, por kjo lidhje nuk është e pakushtëzuar nga prania e HLA-27.

Zakonisht variantet asociuese të ERAP1 dhe ERAP2 janë variante me humbje funksioni, çka shpie në reduktim të procesit të shkurtimit të peptideve para prezantimit të tyre me HLA klasës I; efektet e mëtejshme të këtij reduktimi të shkurtimit në : procedimin e peptideve, palosjen e HLA-B27 dhe stabilitetin e

sipërfaqes qelizore janë duke u sqaruar dhe ka mundësi që këto variante ERAP1 dhe ERAP2 të influencojnë repertorin peptidik që prezantohet nga HLA-B27 si mënyrë cilësore ashtu dhe sasiore³¹⁶.

Polimorfizmi i ERAP-1 mund të luaj rol kryesor në procesin e prezantimit të antigenëve, sic është propozuar në hipotezën e peptideve artrogenike, por mund të influencoj gjithashtu sjelljen strukturore jonormale të HLA-B27³¹⁶.

Në nivel popullate risqet për shfaqjen e SA të lidhura me praninë e HLA-B27, ERAP1 dhe IL-23R variojnë në vlerat 90%, 26% dhe 1%.

Faktorë të tjerë rrishtu genetik përfshijnë praninë e: IL-1R2 (receptor i Interleukinës 1, tipi i II), ANTXR2 (receptor i toksinës së anthraxit, e njohur gjithashtu si proteina e morfogjenezës kapilare 2, ose CMG2), KIF21B, STAT-3 dhe IL-1A.

Roli i citokinave në SA

TNF- α , një citokinë me rëndësi në Spondilitin Ankilozant, gjenerohet nga disa tipe qelizash të imunitetit të lindur dhe të adaptuar, përfshi këtu makrofagët, limfocitet T dhe mastocitet. TNF- α është një faktor që nuk nxit vetëm një kaskadë unike biokimike në një tip qelizor, por shfaq veprime me efekt në shumë tipe qelizash. TNF indukton prodhimin e një game citokinash, kemokinash dhe mediatorësh të tjerë inflamacioni¹⁶⁹. Kaskada sinjalizuese e (TNF) është e lidhur gjenetikisht me SA. Roli patogjenetik i TNF në SA dhe SpA është tashmë i përcaktuar nga efektet e përdorimit masiv të bllokuesve të TNF.

Një bosht tjetër me rëndësi është ai i **IL-23/IL-17**. Studimet kanë treguar, që ka lidhje ndërmjet polimorfizmit të receptorit IL-23 (IL-23R) dhe shfaqjes së SA. Këto të dhëna, së bashku me faktin që gjatë stresit të retikulimit endoplazmatik kemi shtimin e expresionit të (upregulation) IL-23, si dhe të dhënat funksionale që tregojnë që polimorfizmi mbrojtës i genit IL-23R lidhet me dëmtim të funksionit të nëngrupit të qelizave T 17 helper (Th17)^{174, 175}, çojnë drejt konsiderimit të një roli qëndror për boshtin IL-23/IL-17 në SpA.

IL-1 është një citokinë e rëndësishme. Studimet gjenetike tregojnë në mënyrë të qëndrueshme se IL-1 α është një gjen që rrit riskun për tu prekur nga SA¹⁷³, ndryshe nga IL-1 β , IL-1 α është një citokinë kryesisht intraqelizore. Roli i saj në patogenezën e SA ngelet për tu eksploruar.

PATOLOGJIA

Spondiliti Ankilozant (SA) është një sëmundje inflamatorë kronike që prek në mënyrë tipike strukturat e shtyllës kurrizore dhe entesat. Në shtyllën kurrizore, zonat kryesore të prekura janë:

- Artikulacionet sakroiliake
- Trupat e vertebrave, dhe
- Artikulacionet zygapofiseale.

Ndryshe nga artriti reumatoid, që karakterizohet nga shkatërrimi progresiv, eroziv i kockave dhe artikulacioneve, në SA vihet re formimi i kockës së re. Patologjia është një sëmundje autoinflamatore.

Sacroileiti është manifestimi klinik më i hershëm i SA, por të sëmurët mund të shfaqin gjithashtu edhe prekje të strukturave ekstrartikulare dhe të artikulacioneve periferike. Patologjia karakterizohet nga granulomatizimi i indeve subkondrale dhe infiltrimi i tyre me qeliza plazmatike, makrofagë, limfocite, mastocite dhe kondrocite. Strukturalisht artikulacionet e prekura fillojnë të shfaqin ndryshime të tipit: erozione të çrregullta, sklerozë, synovit dhe entesit.

Sinoviti i lehtë por destruktiv dhe prania e palcës kockore myxoide subkondrale janë ndryshimet e para të identifikuara në artikulacionet sakroiliake të pacientëve me SA. Indet zëvendësohen gradualisht nga fibrokartilago dhe kockëzohen - kur këto ndryshime ndodhin në shtyllën kurrizore, zona e bashkimit të anulus fibrosus të disqeve intervertebrale me buzët e trupave të vertebrave i nënshtrohet dëmtimeve të parikthyeshme⁶⁰.

Në stadet e para të sëmundjes, **radiografitë** tregojnë praninë e ndryshimeve erozive në buzët anësore të trupave të vertebrave dhe formimin e zgjatjeve kockore të lokalizuara pingul me aksin vertebral. Këto formacione në stade të mëvonshme njihen si syndesmofite.

Kur syndesmofitet dhe trupat e afërm vertebral fusionohen, shtylla kurrizore merr formën e një strukture të vetme jo fleksibël e cila përshkruhet gjerësisht në literaturë si shtylla kurrizore në formën e **shkopit të bambusë**⁶¹.

SA shoqërohet me uljen e densitetit kockor në vertebra e ije, si rezultat i inflamacionit dhe studimet klinike referojnë që markuesit e rezorbimit kockor janë të rritura veçanërisht në pacientët me sëmundje aktive^{73,74}.

Prania e shtyllës kurrizore jo fleksibël dhe ulja e densitetit kockor në vertebra ndikojnë në rritjen e vulnerabilitetit spinal tek pacientët me SA^{58,59}.

Studimet histopatologjike të realizuara në - artikulacionet sacroiliake^{65,66}, kokat femorale^{63,64}, disqet intervertebrale⁶², artikulacionet zygapofizeale^{68,69,70}, bashkimin manubriosternal⁶⁷ të pacientëve me SA kanë mundësuar realizimin e përshkrimit të karakteristikave histomorfologjike, biokimike dhe imunologjike të inflamacionit akut në këtë patologji. Entesiti dhe inflamacioni subkondral në vendin e bashkimit të kockës dhe kartilagos - **osteiti subchondral**, përbëjnë ndryshimet e para që vihen re në imunopatologjinë e SA.

Citokinat e tipit TNF- α ⁶⁵, interleukina 17 (IL-17)⁷¹, dhe IL-23⁶⁹ mendohet të jenë faktorët shpërthyes të proceseve inflamatore.

Rezonanca magnetike (RM) ka qenë gjithashtu me shumë vlerë në sqarimin e ndryshimeve patologjike që vihen re në pacientët me SA^{75,76-78}. Studimet kanë treguar që sëmundja fillon me shfaqjen e inflamacionit në hapësirën kockë-kartilago. Në vendet me inflamacion aktiv, sekuencat T1-w të kombinuara me aplikimin e një material kontrasti : gadolinium-DTPA kanë treguar prani perfuzioni të shtuar, ndërsa sekuencat T2-w me aplikim teknikash supresioni të dhjemit si STIR, kanë

dokumentuar praninë e **edemës** së palcës kockore; studimet e materialeve të marra si nga pacientët me SA⁷⁹ dhe ata me AR⁸⁰ treguan se edema e vëzhguar në RM korrelohet me shenjat histologjike të inflamacionit.

Të dhëna nga studimet imunohistopatologjike

Studimet histomorfologjike të shtyllës kurrizore janë relativisht të rralla, për shkak të vështirësive që paraqet marrja e indeve në atë zonë. Më poshtë paraqiten disa nga studimet më të rëndësishme histopatologjike të zhvilluara përgjatë viteve dhe rezultatet përkatëse.

Në vitin 1950, patologu Kanadez Cruickshank përshkroi rrjedhën e dëmtimeve në zona të ndryshme të skeletit të pacientëve të prekur nga SA, përfshi këtu artikulationet manubrio-sternalë, disqet intervertebrale dhe simfizën pubike. Ai vëzhgoi se e njëjta rrjedhë dëmtimesh vihej re në mënyrë të qëndrueshme pavarësisht artikulationit të prekur:

- **Dëmtimet fillestare** shfaqeshin në formën e osteitit akut/subakut me mbizotërim infiltrimi qelizash mononukleare dhe osteoklaste në kockën e lezionuar
- **Në vijim** vërehet zëvendësimi i theksuar i fibrokartilagos dhe kockës nga indi fibroz por shumë pak inflamacion mbetës
- **Faza e mëvonshme** e sëmundjes në këto artikulacione përfshinte gjithmonë osifikimin e organizuar nga osteoblastet⁸².

Bazuar në studimet e tij histologjike, në vitin 1970 Ball, propozoi që shfaqja e lezioneve të çrregullta inflamatore, (prania e inflamacionit fluktuant në sindesmofite që më parë kishin qenë stabël), përbënte mekanizmin përmes së cilit zmadhoheshin sindesmofitet⁹⁰.

Në vitin 1989, patologu Zvicëran Aufdermaur bëri ekzaminimin shumë të detajuar histologjik të shtyllës kurrizore të një pacienti 26 vjeçar me SA dhe tregoi që katrorizimi i trupave të vertebrave është rezultat i kombinimit të osteitit destruktiv dhe mekanizmave paralele riparuese.

Ai i përshkroi vertebrat si të përbëra nga zona primare reaktive (zona me osteit), cka pasohet me formimin e korteksit të ri dhe spongiozës. Formimi kockor dukej të rritej proporcionalisht me uljen e inflamacionit. Në indet ku kishte ndodhur riparimi (ishte formuar scar tissue), shenjat e inflamacionit ishin minimale⁹¹.

Francois dhe kolegë ekzaminuan artikulationet sakroiliake të pacientëve me SA dhe përshkruan praninë e qelizave inflamatore në palcën kockore subkondrale dhe membranën sinoviale, të cilat mund të formonin edhe një sasi të vogël panusi⁶⁶. Në artikulationet e individëve të prekur me SA u gjetën sasi më të mëdha erozionesh sipërfaqësore kartilaginose, edemë e palcës kockore, formim kocke të re dhe prani më e shpeshtë ankiloze sesa në artikulationet sakroiliake të individëve normalë.

Klinicistët kanë përshkruar se nga pikëpamja kohore ndryshimet histopatologjike në pacientët me SA shfaqin dekursin e mëposhtëm:

- Në fazat e para vihet re prania e inflamacionit sinovial dhe edemës së palcës së kockës;
- Në vijim ka formim të fibrave të indit lidhor e kockës së re
- Në përfundim shfaqet ankiloza e plotë kockore artikulare.

Një studim klinik ekzaminoi inde të marra nga artikulacionet sakroiliake përmes biopsisë me gjilpërë të drejtuar nga tomographia e kompiuterizuar. Rezultatet e këtij studim shumë interesant por dhe paqartësitë që u vunë re renditen në vijim:

- Mungesa e përshkrimit të karakteristikave histologjike nuk e sqaron plotësisht nëse kampionët e biopsisë paraqesin pjesë sinoviumi.
- U vu në dukje se infiltratet inflamatorë përbëheshin nga qelizat T (CD4+ si dhe CD8+) dhe makrofagë^{72,316}.

Ekzaminimi imunohistologjik i biopsive të hapura sakroiliake të pesë të sëmurëve me SA⁸³ tregoi se:

- Në palcën e kockës (PK), sinoviumin, dhe ligamentin sakroiliak të pacientëve me SA ishin të pranishme qeliza të tipit T CD3+.
- Krahasuar me individët e shëndetshëm kontroll, tek të gjithë të sëmurët me SA u gjendën makrofagë CD68+, dhe këto qeliza lokalizoheshin në palcën e kockave, në hapsirat e palcës sklerotike iliake dhe panusin që ndërthurej në kartilagon sipërfaqësore artikulare.
- Qelizat T ndodheshin disa herë, në formë të agreguar dhe disa prej tyre, ishin të tipit CD8 positive.
- Në zonat e osifikimit endokondral u gjetën osteoklaste të tipit CD68+.
- Pacientët me sëmundje të fazave të para kishin më shumë qeliza T, TNF α , dhe IL6, ndërsa pacientët me SA të avancuar kishin më shumë TGF β ⁸³.

Në vitin 2012, Gong Y dhe al⁸¹, realizuan një studim për të vlerësuar dobinë e biopsive me gjilpërë në artikulacionet sakroiliake, për diagnostikimin e sakroileitit në fazat e herëshme në krahasim me RM. Studimi u realizua në 109 pacientë me SpA aksial dhe lezionet patologjike të artikulacioneve sakroiliake që u vunë re tek këta të sëmurë ishin:

- Edemë e palcës kockore subkondrale me qeliza mononukleare të lokalizuara përgjithësisht në infiltratet proliferuese të indit lidhor të tipit histocite/makrofagë, limfocite dhe plasmacite dhe formim panusi.
- Ndërpreje (carje) e pllakës kockore subkondrale e kombinuar me invazion panusi
- Invazion i kartilagos nga panusi
- Entesit
- Sinovit

Ndryshimet më të shpeshta strukturore që u vunë re ishin:

- Sekuestracion dhe sklerozë ose degjenerim i kartilaginoz
- Erozione subkondrale të plakës kockore
- Prani erozionesh
- Fibroze dhe
- Osifikim⁸¹

Studimet në **trupat vertebralë** kanë treguar se qelizat inflamatorë lokalizohen më shpesh në anulus fibrosus dhe shoqërojnë erozionet e zonës kockore që ka kontakt me anulusin si dhe praninë e neovaskularizimit të theksuar⁹⁴.

Një studim imunohistologjik i artikulacioneve zygapofiseale i realizuar nga Appel et al në vitin 2006⁹³ vuri në dukje praninë e:

- Inflamacionit të qëndrueshëm në shtyllën kurrizore të pacientëve me SA, përfshi këtu të sëmurët me sëmundje shumëvjeçare
- Agregateve të organizuara limfocitesh (të pranishme në 6 nga 16 mostrat e studiuara)
- Infiltrimit të palcës kockore subkondrale nga qelizat T (CD4+ si dhe CD8+) por gjithashtu dhe nga limfocitet B
- Neovaskularizit të shtuar së bashku me edemën e palcës kurrizore⁹³.

Një studim tjetër histologjik i kohëve të fundit që analizoi biopsitë e marra nga 18 pacientë me SA vuri në dukje se përveç inflamacionit, karakteristikat e rimodelimit kockor në SA përfshijnë:

- Prani apo toze të shtuar të kondrociteve
- Degradim të kartilagos, të shprehur si hollim i saj
- Humbje proteoglikanësh dhe hollim i kockës subkondrale nxitur nga invazioni i indit fibroz me origjinë nga palca e kockës përmes fund pllakës subkondrale⁸⁴.

Ndryshimet në SA vihen re dhe në **entesa**. Strukturat janë vëndi i inserimit të ligamenteve, tendinave ose kapsulës artikulare në kockë. Ato njihen si zona me përqëndrim të lartë stresi për shkak të faktit se përbëjnë vendin e takimit të dy indeve (të forta dhe të buta) me veti kontrastuese fizike, dhe niveli i tërheqjes në tendina dhe ligamente është rreth 4 herë më i madh se ai që verehet në substancën e ndërmjetme⁸⁵. Ekzistojnë dy tipa entesash, fibroze dhe fibrokartilaginose:

- **Entesat fibrokartilaginose** i përkasin apofizave dhe epifizave të kockave të gjata/të shkurtra të duarve dhe këmbëve dhe disa ligamenteve të shtyllës kurrizore, të tipit - annuli fibrosi, ligamenti interspinoz dhe supraspinos lumbar, ligamenta Flava lumbar.
- **Entesat fibroze** janë tipike për tendinat, ligamentet që iu bashkohen metafisave dhe diafizave të kockave të gjata.

Inserimi i tendinës së m.supraspinatus në tuberozitetin e madh të humerusit është një entese e tipit fibrokartilaginos, ndërsa inserimi i deltoidit në humerus është entezë puro fibroze⁸⁶.

Entesat lokalizohen në skeletin aksial dhe periferik. Në periferi entesa e përshkruar më imtësisht është ajo e lokalizuar në tendinën e Akilit. Kjo entesë përshkruhet si një entitet anatomik me vete (organ) - me ligamente, tendina dhe kapsula që ndërthuren në kockën e kalkaneusit përmes lidhjeve fibrokartilaginose. Sinoviumi i bursës retrokalkaneale konsiderohet gjithashtu pjesë e organit të entesës së akilit^{86,87}.

McGonagle et al. ekzaminuan biopsitë e entesave të 5 pacientëve me SpA (1 pacient vuante nga SA, 3 individë kishin SpA të padiferencuar dhe një ishte diagnostikuar me artrit reaktiv), përmes biopsisë me gjilpërë dhe treguan se:

- Arkitektura e entesës ishte jo normale në grupin e të sëmurëve me SA, me prani të rritjes së vaskularitetit dhe infiltrimeve celulare krahasuar me subjektet normale;
- Qeliza predominuese infiltrative në fibrokartilagon e entesës ishte makrofagu CD68+,
- Në pikat e inserimit kishte dhe disa limfocite⁸⁸.

Lalox et al morën kampione nga entesat e ligamenteve crucial dhe vastus lateralis të 8 të sëmurëve me SpA (7 me SA) 4 me AR dhe 3 me OA përmes kirurgjisë së hapur për të parë ndryshimet në palcën e kockës subentesike. Në studimin e tyre ata përshkruan:

- Praninë e lezioneve hiperosteoklastike erosive,
- Edemë të palcës së kockave së bashku me praninë e infiltratit inflamator të përbërë përgjithësisht nga limfocitet T CD8⁺⁸⁹.

Ekzaminimet imunohistokimike të **kockave të femurit** të pacientëve me SA kanë treguar prani çrregullimesh kockore të tipit të infiltrateve të theksuara të palcës kockore subkondrale nga limfocitet T me mbizotërim të qelizave CD4⁺ përkundrejt atyre CD8⁺. Në të gjitha kampionet u vu re prani agregatesh limfocitare, prania e limfociteve T si dhe e osteoklasteve e angiogjenezës ishte e lidhur me praninë e kartilagos në afërsi⁹².

Nga këto studime u bë e qartë se çrregullimet strukturale në SA karakterizohen nga prania e kombinimit të proceseve kockë-shkatërruese dhe formuese të kockës së re. Inflamacioni në skeletin aksial të pacientëve me SA në fazat fillestare dominohej nga prania e infiltrateve të qelizave mononukleare si dhe një numëri të shtuar osteoklastesh^{82,90-92}

Formimi i kockës së re: qelizat, fiziologjia dhe ndryshimet në SA

Rritja e kockës gjatë periudhës së zhvillimit, mirëmbajtja e saj e mëtejshme, riparimi dhe çlirimi i kalciumit nga kocka varen nga një proces dinamik i quajtur rimodelim kockor. Të rriturit e rimodelojnë kockën e tyre në mënyrë të vazhdueshme – i tërë skeleti rimodelohet përgjatë një periudhe kohore prej 7 deri në 10 vjet dhe ky proces kërkon një balancë strikte ndërmjet funksionit resorbues të osteoklasteve dhe formit të kockës nga osteoblastet. Fenomeni njihet me emrin “coupling” dhe është rezultat i ndërveprimit të një game të gjerë mekanizmash qelizorë kontrollues.

Ai rregullohet në të paktën tre linjat e mëposhtme:

- Përmes ndërveprimeve lokale të sistemit imun dhe qelizave kockore
- Nëpërmjet kontrollit neuroendokrin sistemik të metabolizmit kockor
- Nga ndërveprimi direkt i osteoblasteve dhe osteoklasteve^{101,102}.

Osteoblastet janë qeliza kockë formuese me prejardhje nga qelizat mezenkimale burimore të palcës së kockës. Formacionet janë metabolikisht shumë aktive dhe sintetizojnë proteinat kolagjenoze dhe jo kolagjenoze të matriksit kockor, të cilat ekskreten e depozitohen ndërmjet osteoblasteve dhe sipërfaqes kockore. Qelizat formojnë gjithashtu kondrocitet, miocitet, dhe adipocitet.

Diferencimi i osteoblasteve varet nga shprehja e dy faktorëve shumë të rëndësishëm të transkriptimit, Runx2 dhe targeti i tij Osterix 1, që mundëson diferencimin e këtyre qelizave në osteoblaste në përgjigje të stimujve të jashtëm⁹⁵.

Ndër stimulantët kryesor të diferencimit ostoblastik përfshihen:

- Prostaglandina E2 (PGE2)
- Hormoni parathyroid (PTH)
- Faktori i rritjes të ngjashëm me insulinën (IGF-1)
- Proteinat kockore morfogjenike (BMPs), dhe
- Proteinat Wingless e Int-1 (Wnt)

Prostaglandina E2, për shembull, është një faktor i rëndësishëm anabolik kockor dhe indukton shprehjen e sialoproteinave kockore dhe fosfatazës alkaline në qelizat mezenkimale. Osteocitet rrjedhin nga osteoblastet, të cilat vendosen më pas në matriksin kockor^{96,97}.

Osteoklastet janë qeliza që përmbajnë deri në 20 bërthama dhe kanë aftësi unikale për të realizuar resorbimin kockën^{98,99}; ato e kanë origjinën nga qelizat prekursorë hematopoetike monocitike dhe nën influencën e sinjaleve specifike i nënshtrohen një seri ndryshimesh për tu shndëruar në osteoklaste mature. Sinjalet thelbësore për diferencimin e osteoklasteve¹⁰⁰ janë:

- Faktori makrofageal stimulues i kolonisë (M-CSF) dhe
- RANKL - një anëtar i super familjes së TNF, molekulë sipërfaqësore e shprehur nga një gamë e gjerë qelizash përfshi këtu preosteoblastet dhe qelizat T të aktivizuara¹⁰⁰

Natyra ekzakte e procesit të formimit të kockës në SA është e paqartë; ka studime që tregojnë dominimin e formimit membranoz ose reaktiv të kockës pasojë e transdiferencimit direkt të qelizave fibroblastoide në osteoblaste, ndërsa studime të tjera përshkruajnë mbizotërim të formimit kockor të tipit endokondral, i cili përfshin formimin e kockës nga kartilagoja.

Procesi endokondral i formimit të kockës është thelbësor për zhvillimin e kockave të gjata, dhe fillon me proliferimin dhe kondesimin e qelizave prekursorë, të cilat më pas diferencohen në kondrocitet prodhuese të matriksit ekstraqelizor, të pasur me kolagjen të tipit të II. Kondrocitet artikulare duket se nuk diferencohen më tej dhe kanë një fenotip stabël. Ndryshe nga këto kondrocitet e zhvillimit dhe të pllakës së rritjes progresojnë në kondrocite hipertrofike, të cilat prodhojnë matriks të pasur me kolagjen tipi X - ky matriks kalcifikohet, pushtohet nga vazat e reja, çahet dhe zëvendësohet gradualisht nga kocka me osteoblaste aktive si komponent qelizor¹⁰³.

Gjatë **formimit membranoz të kockës**, qelizat mezenkimale diferencohen direkt në osteoblaste, të cilat formojnë më tej si matriksin kockor dhe komponentin e tij mineral. Ky tip formimi kockor vihet re kryesisht gjatë formimit të kockave të sheshta të kafkës, klavikulës, maxilës¹⁰⁴.

Një proces i tretë i formimit kockor i njohur si **metaplazi kondroide** është propozuar gjithashtu si mekanizëm shtesë që luan rol në patogjenezën e spondilitit ankilozant. Faktorët e rritjes që drejojnë formimin endokondral dhe direkt membranoz të kockës bëjnë pjesë në të njëjtat familje; dhe procesi i diferencimit të qelizave progjenitore ka shumë mundësi të përcaktohet nga lokalizimi specifik i qelizave dhe balancat lokale ndërmjet faktorëve të rritjes.

Në nivel molekular proteinat morfogjenike kockore (BMP)s dhe proteinat Wnt luajnë një rol shumë të rëndësishëm në modulimin kockor. Proteinat morfogjenetike kockore (BMPs):

- Luajnë një rol shumë të rëndësishëm në morfogjenezën skeletike^{106,107} dhe artikulare¹⁰⁸⁻¹¹¹
- Janë proteina që indukojnë në mënyrë ektopike, shpërthimin e një kaskade kockë formimi endokondral¹⁰⁵

- Janë anëtare të superfamiljes TGF- β një grup polipetidesh në gjendje të rregullojë një gamë të gjerë procesesh qelizore si proliferimi, diferencimi, përcaktimi i linjës, lëvizshmëria dhe vdekja^{112,113}.

Sinjalizimi i BMP kontrollohet në shumë nivele, përfshi këtu atë të antagonistëve ekstra qelizor si noggin¹¹², i cili sekretohet nga kondrocitet dhe proteina osteocit specifike-sclerostin^{114,115}; në kaskadën e tyre biokimike kanonike, ato indukojnë heterodimerizimin e receptorëve që varen nga ligandët e tipit I dhe tipit II, duke çuar në fosforilim të molekulave smad-sinjalizuese (smad1/5) që lidhin smad4 dhe më pas translokohen në nukleus.

Kaskada Wnt është përcaktuar si kaskada më e rëndësishme, rregullatore për qelizat kockë formuese, duke stimuluar si proliferimin osteoblastik dhe maturimin¹¹⁶ e tyre.

Gjatë sinjalizimit kanonik Wnt në kockë, Wnt-të e tretshme lidhen me receptorët e tyre Frizzled (Fzd) dhe co-receptorët LRP4/5/6, në një kompleks tretësor në sipërfaqen e qelizave, çka çon në inicimin e kinezes 3 glikogjen sintaze (GSK-3 β), që lejon akumulimin e β -katenin (β -cat). β -cat e grumbulluar zhvendoset në nukleus dhe aktivizon transkriptimin e gjeneve target.

Në mungesë të sinjalizimit, β -cat fosforilohet, përgjithësisht nga GSK3 β , çka çon në transportin e β -cat në proteasom dhe degradimin atje. Në kockë, Dickkopf-1 (DKK-1), sclerostin (SOST) dhe proteinat e sekretuar të lidhura me Fzd janë inhibitorë të rëndësishëm të kaskadës Wnt, duke u lidhur si me LRP4/5/6 dhe inhibuar ndërveprimet e saj me kompleksin Wnt-Fzd ose duke u lidhur me Wnt-të, dhe bllokuar pjesëmarrjen e tyre në kaskadën biokimike¹¹⁶

DKK1 është implikuar si një supresor i formimit të kockës në AR, aktivizohet nga TNF dhe është zbuluar në serum dhe sinovien e pacientëve me AR¹¹⁷.

Marrëdhënia e inflamacionit dhe rimodelimit kockor

Fenotipi specifik i spondilitit ankilosant me ankilozën progresive spinale ngelet enigmatik dhe i pasqaruar. Janë hedhur hipoteza të ndryshme, shpesh kontrastuese, por jo pa pika të përbashkëta, të cilat tentojnë të shpjegojnë paradoksin e një sëmundjeje inflamatore të shoqëruar me formim indi të ri.

Dy nga këto hipoteza mbështesin konceptin se inflamacioni në SA mund pësojë një reduktim spontan, çka krijon një dritare për shfaqjen e procesit të riparimit indor dhe progredimin eventual në ankilozë. Ndërsa, hipoteza e tretë propozon se inflamacioni kronik dhe ankiloza progressive janë të ndërlidhur por ngelen dy procese të ndryshme në nivel molekular. Sipas kësaj hipoteze, faktorët e propozuar sëmundjeje shkaktues janë stresi qelizor dhe dëmtimi entezal.¹¹⁸⁻¹²⁰

KLASIFIKIMI DHE DIAGNOZA

Diagnoza e Spondilitit Ankylosant mbështet në ekzaminimin e shfaqjeve klinike të sëmundjes. Nuk ekzistojnë kritere zyrtare diagnostike për SA, por janë krijuar kritere të ndryshme klasifikuese për SA/SpA, të cilat janë përdorur gjithashtu për qëllime diagnostike¹⁷⁶⁻¹⁸⁵.

Klasifikimi i SA

Kriteret e Romës^{176,185}, të formuluar në vitin 1961 përbëjnë grupin e parë të kriterëve të krijuara nga ekspertë, për të klasifikuar SA. Vlerësimi i tyre i mëtejshëm në një studim popullatë (grupe indigjene Amerikane), tregoi se roli/rëndësia e radiografive, nuk ishte konsideruar në mënyrën e duhur¹⁸⁶.

Kriteret u ndryshuan në qytetin e New York-ut në vitin 1966^{185,177}, nga një komitet ekspertësh, i cili konkludoi që për qëllime epidemiologjike, diagnoza e SA të mos bëhej në mungesë të pranisë të sakroileitit radiografik.

Kriteret e New York-ut u rishikuan prapë dhe u propozua një modifikim i mëtejshëm, sipas të cilit, u ruajt kriteri radiografik por u shtua dhe ai i dhimbjes inflamatore të mesit (IBP).

Kjo çoi në krijimin e kriterëve të Modifikuara të New York-ut për SA në vitin 1984, sipas të cilave një pacient mund të klasifikohet me SA definitiv (të sigurt) nëse plotësohet një kriter klinik dhe një kriter radiologjik (sakroileit radiografik i gradës 2 ose më i lartë bilateral ose i gradës 3 ose më e lartë unilateralisht). Kriteret e modifikuara të New York-ut janë kriteret që përdoren më shpesh për diagnostikimin dhe klasifikimin e pacientëve me SA¹⁷⁸.

Tabela 1; Klasifikimi i Spondilitit Ankilozant. Romë 1961

ROME (1961) KRITERET KLASIFIKUESE ^{176,185}
<p><i>Kriteret klinike</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dhimbje mesi dhe ngurtësim që zgjat më shumë se 3 muaj dhe nuk qetësohet nga pushimi • Dhimbje dhe ngurtësim në rajonin torakal • Lëvizje e kufizuar e kurrizit • Ekspansion (hapje) kraharori e kufizuar <p>Anamnezë ose prani e iritis ose pasojave të tij</p>
<p><i>Kriteri radiografik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografi që tregojnë prani të ndryshimeve sakroileike karakteristike për spondilitin ankilozant (këtu përjashtohet osteoartriti bilateral të artikulacioneve sakroiliake)
<p><i>Spondiliti ankilozant definitiv (i sigurt, pa dyshime diagnostike)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sakroileit i gradës 3 ose 4 plus të paktën një kriter klinik ose të paktën katër kritere klinike
<p><small>Të dhëna të marra nga ¹⁸⁵ van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Vlerësimi i kriterëve diagnostike për spondilitin ankilozant: një propozim për modifikimin e kriterëve të New York. Një vlerësim statistikor <i>Arthritis Rheum</i> 27:361–368, 1984 dhe ¹⁷⁶ Moll J.M.H and Wright V Kriteret klinike të New York për Spondilitin Ankilozant. <i>Ann Rheum Dis.</i> 1973;32 354–363.</small></p>

Tabela 2; Kriteret e klasifikimit të Spondilitit Ankilozant. New York 1966

KRITERETE E KLASIFIKIMIT NEW YORK (1966)^{176,185}

Kriteret klinike

1. Kufizim i lëvizjes së lumbare në të tre plane: fleksion anterior, fleksion lateral, extension.
2. Anamnezë dhimbjeje ose prani e dhimbjes në junksionin dorsolumbar ose në rajonin lumbar të shtyllës kurrizore.
3. Kufizim i ekspansionit të kraharorit me 1 inch (2.5 cm) ose më pak, i matur në nivelin e hapësirës të 4-t interkostale

Kriteri radiografik

- Sacroileitis (klasifikimi i rëndesës së lezionit bëhet në një shkallë graduese nga 0 në 4)
- Radiografitë normale të artikulacione sakroiliake gradohen me vlerën 0
- Ndryshimet e dyshimta konsiderohen grada 1
- Çrregullimet minimale janë grada 2
- Zona të vogla me prani erozionesh ose skleroze, dhe mungesë ndryshimesh në artikulacione janë grada 3

Çrregullime të dallueshme qartë, sakroileit i moderuar ose i avancuar, me një ose më shumë erozione, sklerozë, zgjerim, ngushtim të pjesëshëm ose ankilozë të plotë konsiderohen grada 4

Spondilit Ankilozant definitiv (i sigurt pa dyshime diagnostike)

Sakroileit bilateral i gradës 3–4 në prani të të paktën një kriteri klinik;
ose

Sakroileit unilateral i gradës 3–4 ose sakroileit bilateral i gradës 2 me një kriter klinik ose së bashku me kriteret klinike 2 dhe 3.

Spondilit ankilozant i mundshëm

Prani sakroileiti bilateral grada 3–4 në mungesë të ndonjë kriteri klinik

Të dhënat marrë nga 176 dhe Moll J.M.H and Wright V Kriteret klinike të New York për Spondilitin Ankilozant. Një vlerësim statistikor. Ann Rheum Dis. 1973;32 354–363. 185 van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Vlerësimi i kriterëve diagnostike për spondilitin ankilozant: një propozim për modifikimin e kriterëve të New York, *Arthritis Rheum* 27:361–368, 1984

Tabela 3; Kriteria të klasifikimit të Spondilitit Ankilozant. New York 1984

KRITERET E KLASIFIKIMIT TË MODIFIKUARA TË NEW YORK (1984)¹⁸⁵

Kriteret klinike

1. Dhimbje mesi që zgjat të paktën 3 muaj dhe përmirësohet nga ushtrimet por jo nga qëndrimi në qetësi
2. Kufizime të lëvizshmërisë lumbare në boshtet sagitale dhe frontale
3. Ulje relative e ekspansionit të kraharorit krahasuar me vlerat normale të moshës dhe gjinisë
4. Sakroileit bilateral grada 2 deri në 4
5. Sakroileiti unilateral grada 3 ose 4

Spondilit Ankilozant definitiv (i sigurt)

Sakroileit unilateral grada 3 ose 4, ose sakroileit bilateral grada 2 deri 4 dhe cdo kriter klinik

Spondilit ankilozant i mundëshëm

Janë të pranishme tre kritere klinike

ose

Është i pranishëm një kriter radiologjik pa asnjë kriter klinik

Të dhënat janë marrë nga van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Vlerësim i kritereve diagnostike për spondilitin ankilozant: një propozim për modifikimin e kritereve të Neë York, *Arthritis Rheum* 27:361–368, 1984.176

Ekspertët kanë krijuar gjithashtu kritere klasifikimi, të cilat përmbledhin, të gjithë spektrin e SpAs, përfshi këtu edhe patologjitë e padiferencuara. Këto njihen si : kriteret Amor¹⁸⁷ dhe kriteret e Grupit Studimor European të Spondiloartropatisë (ESSG),^{187,188}.

Kriteret Amor dhe ESSG kanë marrë në konsideratë faktin, që disa pacientë kanë karakteristika klinike tipike për SpA, por nuk mund të grupohen në asnjërin prej nëngrupeve përbërëse të SpA.

Kriteret ESSG krijuan kushtet që në vitin 1991 grupi SpA të klasifikohet dhe ndahet në dy nëngrupe kryesore : një me predominancë aksiale dhe tjetri me predominancë periferike.

Tabela 4; Kriteret Amor të klasifikimit të Spondiloartritit .

KRITERET E KLASIFIKIMIT AMOR¹⁸⁷	
Parameterat	Pikët
A. Simptomat klinike ose anamnezë e mëparëshme	
1. Dhimbje lumbare ose dorsale natën ose ngurtësim mëngjesor në rajonin lumbar ose dorsal	1
2. Oligoartrit asimetric	2
3. Dhimbje në ije; nëse dhimbja në ije është alternuese	1 (2)
4. Gishtrinjtë këmbë ose dore si salcice	2
5. Dhimbje thembre ose entesit në vende të tjera të përcaktuara mirë	2
6. Iritis	2
B. Të dhënat radiologjike	
10. Sacroileit (bilateral i gradë 2 ose unilateral i gradë 3)	2
C. Të dhënat gjenetike	
11. Prani e HLA-B27 ose anamnezës familjare për spondilit ankilozant, artritin reaktiv, uveitin, psoriazën, ose sëmundjen inflamatore të zorrës	2
D. Përgjigja ndaj mjekimit	
12. Përmirësime të dukshme 48 orë pas marrjes së preparateve inflamatorë jo steroid ose rishfaqje e shpejtë e dhimbjes pas ndërprerjes së tyre	2

SpA e sigurt(definitiv) nëse pacienti ka ≥ 6 pikë, SpA e mundëshme nëse ai ka 5 pikë.

Të dhënat janë marrë nga Akgul O, Ozgoemen S. Kriteret klasifikuese të espondilartropative. World J Orthop. 2011 Dec 18; 2(12): 107–115.¹⁸⁷

Table 5 Kriteret e klasifikimit të Spondiloartropative : ESSG

Kriteret për klasifikimin e SpA të grupit studimor Europian të Spondilartropatisë (ESSG)^{187,188}	
Dhimbje inflamatore spinale	Janë të pranishëm të paktën katër nga pesë komponentët e mëposhtëm: Dhimbje e pranishme për të paktën tre muaj Shfaqje e simptomave përpara moshës 45 vjeçare Shfaqje graduale Përmirësim i dhimbjes pas ushtrimeve E lidhur me praninë e ngurtësimit mëngjesor
	<i>OSE</i>
Sinovit	Artrit asimetric aktual ose i mëparshëm, ose artritis mbizotërues në ekstremitetet e poshtme
	<i>DHE (një ose më shumë)nga kriteret e mëposhtmet:</i>
Anamnezë pozitive familjare	Prania e të afërmeve të linjës së parë ose të dytë me SA, psoriazë, iritis akut, artritis reaktiv, ose sëmundje inflamatorë të zorrëve
Psoriazë	E mëparëshme ose aktuale e diagnostikuar nga një mjek
Sëmundja inflamatorë e zorrëve	Kolit ulcerativ ose sëmundje Krohn, aktuale ose e mëparëshme e diagnostikuar nga një mjek dhe e konfirmuar nga radiografia ose endoskopia
Dhimbje ijesh alternuese	Aktuale ose e mëparëshme, alternuese ndërmjet dy ijeve
Entesit	Dhimbje aktuale ose e mëparëshme spontane ose ndjeshmëri e shtuar gjatë ekzaminimit të inserimit të – tendinit të Akilit ose fashës plantare.
Diare akute ose uretrit ose cervicit	Episod diareje e pranishme brënda periudhës kohore 1 mujore përpara shfaqjes së artritit Uretrit jo gonokoksik ose cervicit që ndodh brënda një muaji përpara shfaqjes së artritit
Sacroileit radiografik	Sacroileit bilateral i gradës 2-4 ose unilateral i gradës 3 ose 4. Klasifikim i

lezioneve në gradë të ndryshme bëhet si më poshtë : grada 0=normal; 1=i mundëshëm; 2=minimal; 3=i moderuar; 4=fusion i plotë (ankylozë)

Të dhëna janë marrë nga Akgul O, Ozgocmen S. Kriteria klasifikuese të espondilartropative. World J Orthop. 2011 Dec 18; 2(12): 107–115.¹⁸⁷ Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. Kriteret paraprake të Grupit Studimor European të Spondylartropatisë për klasifikimin e spondiloartropatisë. Arthritis Rheum. 1991; 34:1218–1227¹⁸⁸

Kriteret e klasifikimit të ASAS për axSpA dhe SpA periferike

Në kategorinë gjithëpërfshirëse, të *Spondiloartritit axial*, përfshihet i tërë spektri i çrregullimeve spondiloartropatike me prekje mbizotëruese aksiale, pavarësisht faktit në janë të pranishme apo jo dëmtimet strukturale në radiografi. Për këtë arsye spondiloartriti aksial përfshin spondiloartritit axial jo-radiografik dhe SA klasik (i cili plotëson kriteret e modifikuara të New York).

Kriteret hyrëse të *SpA periferik* përfshijnë praninë e artritit periferik të tipit SpA, entesitit ose dactylitis; këto kritere plotësohen nëse janë të pranishme edhe një ose dy karakteristika të tjera të SpA.

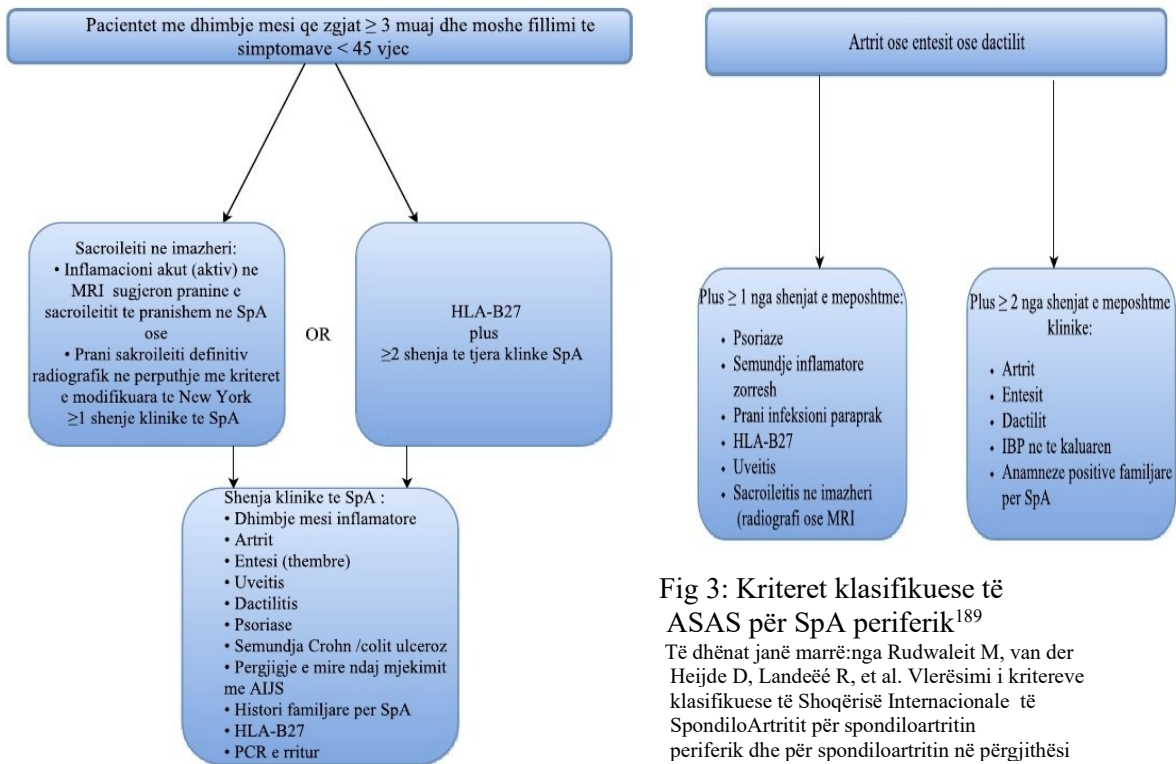


Fig 3: Kriteret klasifikuese të ASAS për SpA periferik¹⁸⁹

Të dhënat janë marrë nga Rudwaleit M, van der Heijde D, Landešć R, et al. Vlerësimi i kriterëve klasifikuese të Shoqërisë Internacionale të Spondiloartritit për spondiloartritit periferik dhe për spondiloartritit në përgjithësi Ann Rheum Dis 2011;70:25-31

Fig 2 : Kriteret klasifikuese të ASAS për SpA axial¹⁹⁰

Të dhënat janë marrë nga Rudwaleit M, van der Heijde D, Landešć R, et al., Krijimi i kriterëve klasifikuese për spondiloartritit axial nga Shoqëria Internacionale për vlerësimin e spondiloartritit (pjesa II); validimi dhe zgjedhja finale. Ann Rheum Dis 2009;68:777-83 , 190

Për tu klasifikuar me SpA¹⁹⁰, pacienti duhet të plotësoj më parë kriteret hyrëse. Ai duhet të ketë dhimbje mesi për të paktën tre muaj dhe moshë fillimi simptomash më të vogël se 45 vjec.

Për pacientët që plotësojnë nivelin e parë të kriterëve hyrëse vazhdohet me shqyrtimin e nivelit të dytë të kriterëve hyrëse. Ekzistojnë dy parametra për nivelin e dytë të kriterëve hyrëse të shprehura më poshtë si karakteristikat klinike të grupit A dhe B:

- Karakteristikat klinike të grupit A përfshijnë : Sacroileit në imazheri; inflamacion aktiv (akut) në RM i cili tregon prani të sacroileitit shoqërues të SpA OSE prani e sacroileitit definitiv radiografik në përputhje me kriteret e modifikuara të New York.
- Karakteristikat klinike të grupit B : Pacientët me HLA-B27 pozitive mund të klasifikohen si të sëmurë me SpA aksiale nëse kanë dy ose më shumë nga shenjat klinike të SpA të paraqitur në listën e mëposhtme, në prani ose mungesë të sacroileitit.

Më poshtë paraqiten karakteristikat specifike të variableve klinike të përfshira në kriteret klasifikuese të ASAS për SpA axial :

- Dhimbje inflamatore mesi (IBP) : e përcaktuar sipas ekspertëve të ASAS. Pacienti ka IBP nëse janë të pranishme katër nga pesë parametrat e mëposhtëm: (1) mosha e fillimit të shenjave nën 40 vjec, (2) fillim i fshehtë i simptomave, (3) përmirësim gjatë ushtrimit, (4) mungesë përmirësimi në qetësi, (5) dhimbje natën (përmirësim i dhimbjes pas zgjimit)
- Artrit : i diagnostikuar klinikisht nga një mjek.
- Entesit : entesit thembre; pacienti ka dhimbje aktuale ose të mëparëshme spontane ose shfaq ndjeshmëri të shtuar gjatë ekzaminimit në vëndin e inserimit të tendinit të Akilit ose fashës plantare në kalkaneus
- Uveit: i mëparshëm ose uveit anterior aktual i diagnostikuar nga një oftalmolog
- Dactilit : diagnostikuar nga një mjek
- Psoriazë : diagnostikuar nga një mjek
- Sëmundje inflamatore e zorrës (IBD) : Sëmundja Crohn ose kolit ulcerativ i diagnostikuar nga një mjek
- Përgjigje e mirë ndaj preparateve AIJS (preparate anti-inflamatorë jo steroid) : dhimbja e mesit zhduket ose përmirësohet dukshëm 24 deri në 48 orë pas fillimit të dozës së plotë të AIJS
- Anamnezë familjare për prani të SpA : prani të afërmish të gradës së parë ose të dytë me një nga patologjitë e mëposhtme : SA, uveit akut, artrit reaktiv
- HLA-B27: Rezultat pozitiv i testimit të realizuar në përputhje me teknikat standarde laboratorike
- PCR e lartë : nivel më i lartë se limiti i sipërm i normës
- Sacroileit në RM : bilateral gradë 2–4 ose unilateral gradë 3–4, në përputhje me kriteret e modifikuara të Neë York
- Sacroileit në RM : leziona aktive inflamatorë të artikulacioneve sakroiliake me edemë definitive e palcës së kockës/osteitis, çka sugjeron praninë e sacroileitit që shoqëron spondiloartritit¹⁹¹

Sensitiviteti dhe specificiteti i këtij grupi kriteresh, është respektivisht 83 dhe 84 përqind^{190,191}.

Ndryshimet në Rezonancën Manjetike, tek pacientët me spondiloartrit dhe SA

Sacroileiti aktiv në Rezonancën Manjetike (“RM positive ”)

Rezonanca Manjetike (RM) është një modalitet i rëndësishëm ekzaminues imazherik, që mundëson vlerësimin e kënaqshëm të të gjitha strukturave të dëmtuara muskuloskeletike. RM përbën një teknikë dinamike radiologjike, me përparësi të konsiderueshme:

- Është më i ndjeshme se ekzaminimi klinik dhe radiografitë konvencionale për zbulimin e inflamacionit dhe dëmtimeve të pranishme në sëmundjet reumatizmale inflamatore dhe degjenerative
- Nuk gjeneron radiacion jonizues
- Nuk rrit riskun për malinjitet
- Efektet anësore të shkaktuara nga përdorimi i agjentëve të kontrastit, janë të rralla¹⁹⁴.

Nga ana tjetër, jo gjithmonë është e mundur që të ofrohet rutinisht akses masiv për realizimin e këtij ekzaminimi; mund të mungojnë/dëmtohen pajisjet teknike dhe të mos ketë personel të kualifikuar. Kostoja e ekzaminimit është gjithashtu relativisht e lartë¹⁹⁶.

Disavantazhe të tjera lidhen me faktin që pacientët me pacemakerë klaustrofobi, implante metalike nuk mund të ekzaminohen me RM. Proçedura zgjat për një kohë relativisht të gjatë (rreth 20 deri në 30 min), dhe është praktikisht e pa-aplikueshme tek disa pacientët me SA, të cilët mund të shfaqin dhimbje të papërballueshme dhe ngurtësim kur qëndrojnë gjatë në pozicion shtrirë¹⁹⁵.

SA është një patologji që karakterizohet nga prania e manifestimeve të shumëllojshme klinike dhe prekja e një numri të madh strukturash anatomike. Formacionet e dëmtuara ndryshojnë përgjithësisht në përputhje me fazën në të cilën ndodhet sëmundja.

Kështu, gjatë viteve të para, sëmundja karakterizohet nga prania e inflamacionit në artikulationet Sakroiliake (SI), dhe ky lloj dëmtimi është i pranishëm në pothuajse të gjithë pacientët (vetëm më pak se 5% e të sëmurëve, nuk shfaqin ndryshime në artikulationet sakroiliake).

Fazat e mëtejshme të SA karakterizohen nga dëmtimi i shtyllës kurrizore, të rreth 70% të pacientëve. Manifestimet periferike të sistemit muskuloskeletik përfshijnë prekjën e entesave dhe artikulacioneve periferike¹⁹⁷.

Kriteret aktuale të klasifikimit të ASAS për axSpA marrin në konsideratë vetëm ndryshimet në artikulationet sacroiliake, për këtë arsye përcaktimi i lezimeve inflamatore akute në këto artikulacione paraqet rëndësi të madhe.

Për të dalluar ndryshimet inflamatore në SA duhet të përdoren një nga sekuencat e mëposhtme të RM:

- **Sekuena T2-weighted** me suprimin të dhjamit (T2-FS) ose sekuenca STIR me rezolucion të lartë (matrix imazhi 512 pixels, trashësi prerjeje 3 mm ose 4 mm), të cilat janë në gjëndje të identifikojnë edhe grumbullimet më të vogla të likidit, si edemë të palcës së kockave¹⁹¹

- **Një sekuençë T1-weighted** e aplikuar pas marrjes së një agjenti kontrasti intravenoz (gadolinium–diethylenetriamine pentaacetic acid [T1/Gd-DTPA]), me ose pa suprimim shtesë dhjami¹⁹⁸

Sekuena T1/Gd-DTPA echo-turbo spin vë në dukje praninë e inflamacionit në artikulacionet SI, përmes zbulimit të theksimit të agjentëve të kontrastit, vecanërisht në zonat ku inflamacioni është rezultat i hipervaskularizimit, ndërsa teknika T2-FS dhe STIR identifikon lezionet inflamatore, dhe paraqet edemën kockore në mungesë të përdorimit të agjentëve të kontrastit.

Prekja e indeve të buta në zonën e artikulacioneve SI e tipit : sinovit, kapsulit, dhe entesit zbulohet më mirë gjatë përdorimit të sekuençave T1/Gd-DTPA. Megjithatë përdorimi i gadolinium është më i shtrenjtë, diferencat që përfitohen nuk konsiderohen me specifikitet të lartë për axSpA. Teknika kërkon kohë, është e kundërlinduar në pacientët me funksion renal të dëmtuar, çka e bën aplikimin e saj në përditshmëri jo shumë praktik. Përdorimi i sekuençës STIR është zakonisht i mjaftueshëm për ekzaminime rutinë¹⁹⁵.

Sipas ekspertëve, RM e artikulacioneve sakroiliake konsiderohet pozitive (ka prani inflamacioni aktiv) nëse vërehen gjetjet e mëposhtme^{191,192}:

- Edema e palcës së kockës (**BME**) (në STIR) ose osteitis (në T1 post-Gadolinium) sugjerues i pranisë së SpA duhet të jenë qartësisht të identifikueshme dhe lokalizuar në zonat tipike anatomike - palca e kockës subkondrale ose periartikulare¹⁹².
BME përshkruhet si një sinjal hiperintens në imazhet STIR dhe/ose në imazhet T1-weighted me dhjam të saturuar, me kontrast të theksuar. **Osteitis** – i referohet sinjalit hiperintens që vihet re në imazhet T1-weighted, me kontrast të theksuar, dhjam të saturuar post Gadolinium, dhe reflekton shtimin e vaskularizimit¹⁹².
Sa më i fortë të jetë sinjali hiperintens, aq më i lartë është probabiliteti për të patur inflamacion aktiv¹⁹¹.
- Prania vetëm e lezioneve të mëposhtme aktive inflamatore: a) entesitit me sinjal hiperintens në imazhet STIR dhe/ose në imazhet T1-w, me dhjam të saturuar dhe kontrast të theksuar, në vëndet ku ligamentet dhe tendinat lidhen me kockën, përfshi këtu hapsirën retroartikulare (ligamentet interoseale); b) synovitit të identifikuar si sinjal hiperintens në imazhet T1-w, me dhjam të saturuar e kontrast të theksuar, në pjesën sinoviale të artikulacioneve sakroiliake; ose c) kapsulitit pa BME/osteitis shoqërues nuk është e mjaftueshme për të konsideruar praninë e Sakroileitit në RM^{191,192}. Sekuencat STIR nuk bëjnë dallimin ndërmjet sinovitit dhe likidit artikular.
- Lezionet strukturale të tipit: sklerozë, depozitim i dhjemit, erozione ose ankiloza kockore reflektojnë praninë e inflamacionit të mëparshëm. Expertët mendojnë se prania e vetme e lezioneve strukturale pa BME/ osteitis shoqërues nuk është e mjaftueshme për të përcaktuar - RM pozitive¹⁹².
- Sasia e sinjalit që nevojitet: Nëse ka vetëm një sinjal (lezion BME), për çdo prerje të RM, çka sugjeron praninë e inflamacionit aktiv - lezioni BME duhet të jetë i pranishëm në të paktën dy prerje konsektive, nëse ka më shumë se një sinjal (lezion BME) në një prerje të vetme, prania e një prerjeje mund të jetë e mjaftueshme¹⁹².

Edema e palcës së kockës (BME) mund të jetë e pranishme edhe në sëmundje të tjera. BME vërehet në dëmtime mekanike dhe diagnozat më të rëndësishme diferenciale paraqiten më poshtë:

- Për ndryshime aktive në artikulacionet sakroiliake diferencimi duhen bërë me: sacroileitin septik, osteitin kondensans, dhe frakturat pelvik.
- Për ndryshimet kronike duhen konsideruar skleroza ekstensive ose çrregullimet strukturale të shkaktuara nga sëmundje degjenerative.

Radiografitë konvencionale të pacientëve me **sakroiletitit septik**, shfaqin përgjithësisht të dhëna normale gjatë javëve të para të sëmundjes¹⁹⁵ ndërsa RM është në gjendje të zbulojë praninë e procesit patologjik shumë më herët^{99,200}. Për këtë arsye RM konsiderohet standardi i artë për diagnozën e sakroileitit septik.

Frakturat që vihen re janë përgjithësisht fraktura pamjaftueshmërie dhe karakterizohen nga prania e edemës së palcës kockore (BME) të ngjashme me atë që shikohet në sakroileit. Të dhënat e rezonancës që tregojnë prani skleroze ekstensive, veçanërisht në pjesën iliake të artikulacioneve sakroiliake mund të jenë gjithashtu çorientues.

Osteitis condensans ilii, i karakterizohet nga prania e sklerozës triangulare dhe vihet re më shpesh tek gratë pas shtatzënitë, por mund të jetë gjithashtu i pranishëm tek meshkujt.

Ndryshimet në RM të pacientëve me Spa/SA

Në vijim paraqiten zonat tipike të inflamacionit aktiv dhe ndryshimet kronike në shtyllën kurrizore, që vërehen në RM e pacientëve me spondiloartrit¹⁹¹:

- **Spondilitis** (prekja e trupave vertebral). Lokalizohet në mënyrë tipike në palcën e kockës në një nga katër skajet e trupave vertebror. Mund të jetë anterior kur lokalizohet në skajet anteriore edhe quhet ndryshe lezioni Romanus ose spondilit posterior. RM lejon dallimin e lezionit Romanus në spondiloartritin e herëshëm dhe të vonë. Në stadet e vona observohet shenja klinike e skajeve shkëlqyes (çrregullime sklerotike në skajet e pllakës fundore vertebrale), që përshkruhet në radiografitë konvencionale. Në radiografi dëmtimi zbulohet shumë kohë pas fillimit të inflamacionit.
- **Spondilodiscitis** (prekje e disqeve intervertebrale). E pranishme në vendin ku pllaka kortikale bashkohet me disqet intervertebrale (lezioni i Andersson).
- **Entesit i ligamenteve spinale**: Entesat që mund të preken: ligamenti interspinal, ligamenti supraspinal, ligamenti flava.
- **Artriti i artikulacioneve kostovertebrale (CV)**. Çdo artikulacion CV nga Th1 deri në Th12 mund të preket. Lidhet me praninë e edemës së palcës së kockës afër artikulacioneve CV, - përhapet në pedikuj, në pjesën posteriore të trupave vertebral (lateralisht kanalit spinal) dhe brinjën e afërme.
- **Artriti i artikulacioneve zygoapofiseale**. Mund të prekë çdo artikulacion nga C2 tek S1; lidhet zakonisht me praninë e edemës së palcës së kockës brenda pedikujve spinal (në pjesën posteriore të kanalit spinal).
- **Sindesmofitet/ankiloza**: Urëzimi (në skajet e trupave vertebral) ose fusioni (formimi i kockës së re brenda diskut intervertebral) ndodh zakonisht në sëmundjen afatgjatë.

DIAGNOZA E SPONDILITIT ANKILOZANT

Manifestimet klinike të SA fillojnë zakonisht në adoleshencën e vonë ose në vitet e para të moshës madhore. Diagnostikimi i saktë në stadiet e herëshme të patologjisë është rezultat i realizimit të një eksaminimi të kujdesshëm klinik dhe marrjes së anamnezës së detajuar.

Dy janë karakteristikat klinike që kërkojnë vëmendje të vecantë gjatë marrjes së anamnezës:

- Prania e dhimbjes inflamatore së mesit (IBP), ngurtësimin lumbar, si edhe
- Ekzistenca e anamnezës familjare për SA.

Diagnoza definitive për SA vendoset pas evidentimit të sakroileitit bilateral radiografik. Pamja anteroposteriore e bacinit (Rø A-P) është e mjaftueshme për qëllime diagnostike.

Kriteret e mëposhtme klasifikues janë me vlerë për diagnostikimin e Spondilitit Ankilozant :

- Për spondiloartritin axial (SpA axial), përfshi rastet pa sacroileit në radiografitë e thjeshta, kriteret më me vlerë nga pikëpamja diagnostike janë ato të Shoqatës Ndërkombëtare të Vlerësimit të Spondiloartritis (ASAS) të vitit 2009 për SpA axial¹⁹⁰
- Për SA klasik, kriteret e modifikuara të New York të vitit 1984 janë kriteret klasifikuese që kanë vlerë diagnostike sepse kombinojnë shenjat e mëposhtme klinike : dhimbjen e mesit, kufizimet e gamës së lëvizjeve dhe sakroileitin radiologjik¹⁷⁶.

Këto kritere nuk lejojnë që të vlerësohen gjasat e shfaqjes së sëmundjes bazuar në parametra individual. Në vitin 2004 u krijua një algoritëm (Rudwaleit M *et al.*, Ann Rheum Dis 2004;63:535-4)për diagnostikimin dhe referimin e pacientëve, i cili lejon një vlerësim të gjasave për shfaqjen e sëmundjes bazuar në anamnezën personale dhe të dhëna të tjera individuale¹⁹³.

Kriteret e modifikuara të New York dhe sakroileiti radiografik

Në pothuajse të gjitha studimet e realizuara që nga mesi i viteve-1980s, pacientët janë konsideruar me spondilit ankilozant vetëm nëse plotësonin kriteret e modifikuara të New York-ut të vitit 1984. Ky grup kriteresh përbëhet nga një nëngrup parametrash klinik dhe një grup parametrash radiologjikë.

Pacientët përcaktohen me SA definitiv nëse plotësojnë të paktën një parametër radiologjik plus së paku një parametër klinik dhe SA probabël nëse plotësojnë tre parametra klinik dhe një parametër radiologjik. Në praktikën klinike këto kritere janë me vlerë për pacientët me SA klasik. Prania e sakroileitit në radiografi ka qënë kriteri kryesor për diagnozën e SA . Megjithatë, mund të duhet të kalojnë shumë vite përpara se ndryshimet definitive sakroileike të bëhen të dukshme në ekzaminimin radiografik.

Ndryshimet më të herëshme evidente në artikulacionet sakroiliake janë:

- Turbullimi/çrregullsimi (blurring) i kufinjëve kortikal të kockës subkondrale
- Prania e erozioneve, dhe
- Sklerozës.

Me progredimin e sëmundje dhe erozioneve, shfaqet zgjerimi i hapësirës artikulare, artikulacionet shkatërrohen nga ankiloza fibroze dhe kockore dhe ndryshimet artikulare bëhen simetrike²⁰⁴.

Sistemi i gradimit të New York për radiografitë e artikulacioneve sacroiliake paraqitet në tabelën 6.

KLASIFIKIMI SIPAS GRADEVE I SAKROILEITIT RADIOGRAFIK (1966)¹⁹¹

- ◆ Grada 0: artikulacione normale.
- ◆ Grada 1: ndryshime të dyshimta.
- ◆ Grada 2: çrregullime minimale—zona të vogla të lokalizuara me erozione ose sklerozë, pa ndryshime të gjerësisë së artikulacionit.
- ◆ Grada 3: çrregullime të sigurt —sakroileit i avancuar ose i moderuar me një ose më shumë: erozione, prani skleroze, zgjerim, ngushtim, ose ankilozë parciale.
- ◆ Grada 4: Çrregullim i rëndë—Ankilozë totale

Tabela 6: Sistemi i gradimit të radiografive të New York

Ky sistem bazohet në klasifikimin e çrregullimit në katër grade sipas rëndesës së dëmtimit.

Ndryshimet spinale në grafitë e të sëmurëve me SA

Manifestime spinale që vihen re në grafitë e të sëmurëve me Spondilit Ankilozant mund të klasifikohen si çrregullime:

- Me prani osteodestruksioni strukturor – të tipit erozione
- Aktive – në trajtë spondiliti dhe spondilodisciti
- Me ndryshime hyperprolifercioni struktural – të tipit entesofite, kalcifikim i diskut, katrorizim i trupit të vertebrave (proces rimodelimi i shkaktuar si rezultat i inflamacionit dhe formimit të kockës së re), sindesmofite, spondilofite, ura kockore, dhe ankiloza vertebrale²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Manifestimet e herëshme radiografike të procesit inflamator fillojnë zakonisht në zonën lumbare të shtyllës kurrizore, dhe prekin shtresat sipërfaqësore të anulus fibrosus, në vendin ku bëhet bashkimi me skajet e trupave të vertebrave, e ndjekur kjo nga shfaqja e sklerozës reaktive dhe resorbimit eroziv kockor.

Grafitë tregojnë:

- Katrorizim të trupave të vertebrave
- Osifikim të shtresës sipërfaqësore të anulus fibrosus
- Krijimin e urave ndërmjet vertebrave (sindesmofite).

Sindesmofitet përbëjnë rritje tipike aksiale, evolocioni i të cilave mund të çojë në shfaqjen e fenomenit të krijimit të urave kockore. Lokalizohen përgjithësisht në pjesën e jashtme por gjithashtu dhe në atë qendrore të anulus fibrosus, por mund të shfaqen gjithashtu në rajonin prediskal ndërmjet diskut intervertebral dhe ligamentit intervertebral - tipi prediskal²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Artikulationet apofiseale preken shpesh herë në SA dhe ankiloza është e zakonshme; ligamenti posterior mund të osifikohet duke shkaktuar ankilozë të proceseve spinale që janë në vijim të njëri tjetrit.

Kalçifikimi entesopatik dhe osifikimi janë procese që vihen re shpesh në SA, dhe prekin përgjithësisht vendet ku tendinat ose ligamentet lidhen me kockat; kreshta iliake, tuberositetet iskiale, por gjithashtu kalkaneusi dhe trokanteri femoral mund të tregojnë prani erozionesh të mëparëshme dhe osteit³¹⁷.

Diagnoza diferenciale radiografike

Diferencimi i proceseve hyperproliferative/hyperosteotike dhe ankilozuese të SA nga hiperostoza difuze skeletike idiopatike (sindroma DISH) është shpesh herë i vështirë.

Sindromi DISH, ka strukturë tjetër ankilozuese, spondilofitet rriten më shumë lateralisht ose në drejtim horizontal, më shpesh në anën e djathtë të shtyllës kurrizore torakale, në kontrast me këtë sindesmofitet në SA rriten në drejtim kaudal dhe kranial dhe kanë tendencë të krijojnë ura kockore. Diagnoza positive e DISH përfshin: a) ekzistencën e ruajtjes relative të lartësisë së diskut intervertebral në segmentet e prekura vertebrale dhe mungesën e ndryshimeve të theksuara radiografike të tipit sëmundje “degjenerative” e diskut; b) mungesën e erozioneve në artikulationet sakroiliake; mosprani ankilozë kockore në artikulationet apofiseale, skleroze ose fusioni kockor intraartikular^{318,201}.

Një diagnozë tjetër diferenciale e rëndësishme por e vështirë për tu bërë është ajo me **osteokondritin erosiv**, pasojë e sëmundjes degjenerative të diskut, i cili ngjason me spondilodiscitin që vihet re në pacientët me SpA. Lezionet këtu lokalizohen më shpesh në rajonin lumbar të shtyllës kurrizore dhe pacientët normalisht nuk kanë shenja të tjera tipike të SA/SpA dhe artikulationet SI janë normale.

Gradimi i ndryshimeve spinale në SA

Ekzistojnë dy metoda për klasifikimin e ndryshimeve strukturore spinale që paraqiten në radiografitë konvencionale të pacientëve me SA – sistemi i modifikuar i gradimit Strokes për spondilitin ankilozant (**mSASSS**)²⁰⁸ i cili është modifikim i sistemit origjinal SASSS^{209,210} dhe indeksi **BASRI**²¹¹. Për imazhet që merren në Rezonancën Manjetike metoda më e mirë e gradimit është ajo e ofruara nga sistemi i klasifikimit

ASspiMRI^{195,212-217}. Ky sistem klasifikimi bazohet në gradimin e lezioneve në një shkallë nga 0 në 6. Për lezionet aktive është ASspiMRI-a dhe kroniket - ASspiMRI-c.

Indeksi BASRI realizon gradimin e lezioneve për shtyllën kurrizore cervikale e lumbare dhe për artikulacionet SI. Ekziston një sistem i ngjashëm gradimi për artikulacionet koksofemorale. Indeksi SASSS vlerëson vetëm shtyllën kurrizore lumbare; indeksi SASSS i modifikuar vlerëson shtyllën kurrizore anteriore cervikale dhe lumbare.

Indeksi mSASSS përdoret për të vlerësuar pjesën anteriore të shtyllës kurrizore cervikale dhe lumbare përmes vlerësimit të ndryshimeve strukturore duke përdorur një sistem gradues nga 0 deri në 3 (Grada 0=Normal; Grada 1 = prani erosionesh, scleroze ose katrorizim i trupit të vertebrës; Grada 2= Prani sidesmofitesh; Grada 3= Urëzim sindesmofitesh.

Këto sisteme gradimi përdoren në studime experimentale klinike (clinical trials) dhe studime observuese.

PROGRESIONI I SËMUNDJES, POSTURA DHE DEFORMIMI

Stadet e avancuara të sëmundjes karakterizohen nga ngurtësimi progresiv i shtyllës kurrizore dhe toraksit dhe urëzimi i disqeve intervertebrale nga sindesmofitet reaktive.

Lordoza lumbare zhduket dhe e gjithë shtylla kurrizore shndërrohet në një strukturë unike të fiksuar. Balanca sagitale e pacientit dëmtohet shpesh, gjatë dekursit të sëmundjes, duke prodhuar një deformim të ngurtë torakolumbar kifotik, i cili mund të jetë burim dhimbjeje dhe invaliditeti të konsiderueshëm.

Si rezultat i dëmtimit torakolumbar, pacienti qëndron në pozicion të detyruar me kokë dhe fytyrë të përkulur përpara, dhe e ka të vështirë të ngrej kokën dhe sytë lart, për të parë mbi nivelin horizontal. Qendra e gravitetit të tij zhvendoset anteriorisht, dhe kontrakturat vijuese fleksive të ijeve e gjunjëve pasohen me shfaqjen e posturës së deformuar, të kërrusur me drejtim poshtë, karakteristike për fazat e avancuara të spondilitit ankilozant^{319,320}.

Postura e pacientit duhet të ekzaminohet me kujdes për të realizuar ndryshimet e duhura në terapinë fizike. Pacientët me kifozë të avancuar mund të përfitojnë nga ostetomitë spinale korrektive. Zakonisht përdoren disa osteotomi në formë V-je, vendosja transpedikulare e vidave dhe fiksimi me shufra në segmentet e dëmtuara. Këto lloje operacionesh spinale realizohen në qendra shumë të specializuara.

Disa nga komplikacionet e mundëshme post operative janë :

- Dëmtime të shtyllës kurrizore dhe/ose prani ishemie që con në paraplegji,
- Dëmtime të rrënjëve të nervave spinal
- Krijim pseudoartrozash
- Shfaqje subluksacionesh
- Komplikacione të anestezisë

MANIFESTIMET KLINIKE

MANIFESTIMET SPINALE REUMATIZMALE

Dhimbja e mesit

Dhimbja e mesit dhe ngurtësimi i pjesës së poshtme të shtyllës kurrizore e pelvisit janë shenjat kryesore klinike që vihen re tek pacientëve me SA, por lezionet e patologjisë mund të prekin dhe të gjitha rajonet e tjera të shtyllës kurrizore. Dhimbja është tipike inflamatore dhe pacientët ankohen për prani ngurtësimi mëngjesor që zgjat më shumë se 30 min. Ngurtësimi përmirësohet pas realizimit të ushtrimeve, por jo në qetësi. Pacientët raportojnë gjithashtu zgjim natën, përgjithësisht në gjysmën e dytë të gjumit.

Dhimbja e mesit fillon normalisht para moshës 45 vjec. Ajo zgjat më shumë se tre muaj, mund të jetë e fortë në fazën e herëshme të sëmundjes, lokalizohet në artikulationet SI, por përhapet disa herë edhe drejt kreshtës iliake në rajonin e trokanterit të madh ose poshtë në pjesën dorsale të kofshës.

Përhapja e dhimbjes përgjatë zonës së ijeve mund të sugjerojë praninë e komprimit të rrënjeve të nervit shiatik. Dhimbja e ijeve alternohet përgjithësisht nga njëra anë në tjetrën.

Dhimbja mund të theksohet nga kollitja, teshtitja ose manovrat e tjera që shkaktojnë rrotullim të menjëhershëm të kurrizit. Ajo është unilaterale, jo shumë e fokusuar, me karakter të çrregullt në fillim e patologjisë dhe bëhet bilaterale brënda disa muajsh. Pacientët referojnë se kanë dhimbje vazhdueshme dhe pjesa e poshtme lumbare e ngurtë dhe e dhimbshme²²⁷.

Disa pacientë mund të mos arrijnë të bëjnë diferencimin ndërmjet dhimbjes së pjesës së poshtme të mesit dhe ngurtësimit mëngjesor zgjat deri në 3 orë. Si dhimbja ashtu edhe ngurtësimi mund të lehtësohen nga një dush i ngrohtë, program ushtrimor, ose aktiviteti fizik.

Gjatë viteve janë krijuar grupe kriteresh të ndryshme klinike për përcaktimin e dhimbjes inflamatorë të mesit (Inflammatory Back Pain – IBP): Në bazë të kriterëve të Kalin^{218,191} dhimbja inflamatorë e mesit është e pranishme nëse pacienti plotëson së paku 4 nga 5 shenjat e mëposhtme klinike:

- Dhimbja shfaqjet gradualisht
- Shfaqjet përpara moshës 40 vjeçare
- Dhimbja zgjat të paktën 3 muaj
- Ngurtësimi mëngjesor zgjat \geq 30 minuta
- Përmirësim gjate ushtrimit

Të dhënat marrë nga: Calin et al. Anamneza klinike si test zbulues për Spondilitin ankilozant, Jama 1977 ; 237 (24): 2613 –2614 ²¹⁸ Sieper J., et al, Broshure Shoqatës Ndërkombëtare për vlerësimin e Spondiloartritit (ASAS): udhëzues për vlerësimin e spondiloartritit Ann Rheum Dis 2009;68 (Suppl II):ii1–ii44, www..asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf 191

Kriteret e Calin për IBP1^{218,191}

- Dhimbja shfaqjet gradualisht
- Shfaqje përpara moshës 40 vjeçare
- Dhimbja zgjat të paktën 3 muaj
- Ngurtësimi mëngjesor zgjat \geq 30 minuta
- Përmirësim gjate ushtrimit

Fig. 4 Kriteret e Calin

Pacienti ka dhimbje inflamatore mesi sipas kriterëve të Rudwaleit et al 219 (Kriteret e Berlin-it), nëse plotësohen dy nga katër kriteret e mëposhtme klinike:

- Ngurtësim mëngjesor që zgjat >30 min.
- Përmirësim gjatë ushtrimit dhe jo në qetësi.
- Zgjim në gjysmën e dytë të natës si rezultat i dhimbjes.
- Dhimbje alternuese në ije

Të dhënat janë marrë nga: Rudwaleit M. et al., Dhimbja inflamatore e mesit në spondilit ankilozant: një rivlerësim i historisë klinike të aplikuar si kriter klasifikimi dhe diagnoze. Arthritis Rheum 2006 ;54 (2): 569 –578. ²¹⁸

Kriteret e Rudwaleit për IBP²¹⁹

- Ngurtësim mëngjesor që zgjat >30 min
- Përmirësim gjatë ushtrimit dhe jo me qetësi
- Zgjim në gjysmën e dytë të natës si rezultat i dhimbjes
- Dhimbje alternues në ije

Fig. 5 Kriteret e Rudwaleit

Kriteret e ekspertëve të IBP (ASAS)^{220,191}, theksojnë se dhimbja inflamatore e mesit është e pranishme nëse kater nga pesë kriteret e mëposhtme janë të pranishme:

- Shfaqja në moshë <40 vjeç
- Fillim gradual
- Përmirësim gjate ushtrimit
- Mungesë përmirësimi në qetësi
- Dhimbje natën (që përmirësohet gjatë zgjimit)

Të dhënat marrë nga: Sieper J. et al. Kriteria të reja për dhimbjen inflamatorë të mesit në pacientët me dhimbje kronike mesi: një ushtrim real me pacientë i realizuar nga ekspertët e ASAS. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 (6): 784 –788 220 Sieper J., et al, Broshure e Shoqatës Ndërkombëtare për vlerësimin e Spondiloartritit (ASAS): udhëzues për vlerësimin e spondiloartritit Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl II):ii1–ii44; www..asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf 191

Kriteret e ekspertëve(ASAS)për IBP^{220, 191}

- Shfaqja në moshë <40 vjeç
- Fillim gradual
- Përmirësim gjatë ushtrimit
- Mungesë përmirësimi në qetësi
- Dhimbje natën (që përmirësohet pas zgjimit)

Fig.6 Kriteret e ekspertëve të IBP

Dhimbja e kraharorit

Prekja e pjesës torakale të shtyllës kurrizore (përfshi këtu artikulacionet kostotransverse dhe kostovertebrale) dhe entesiti në artikulacionet kostosternale dhe manubriosternale, reflektohet me shfaqen e dhimbjes së kraharorit, tek pacientët. Kur ndodh fuzionimi i artikulacioneve kostovertebrale, reduktohet ekspansioni i kraharorit, çka mund të çojë në krijimin e sëmundjes restriktive mekanike pulmonare^{221,222}. Dhimbja torakale theksohet nga kollitja ose teshtitja.

Kufizim i lëvizshmërisë spinale

Në fazat e para të sëmundjes kufizimi i lëvizshmërisë dhe funksionit spinal i detyrohet inflamacionit të skeletit aksial, ndërsa më vonë formimit të kockës së re në shtyllën kurrizore²²³ dhe sindesmoftet krijohen tipikisht në anët e trupave vertebralë. Por jo të gjithë pacientët me SA kanë sindesmoftë. Edhe individët me zgjatje mesatarë të sëmundjes rreth 20 vjet, shfaqin sindesmoftë në radiografi në rreth 60% të rasteve^{224,225}.

Një studim i kohëve të fundit tregoi se aktiviteti i sëmundjes dhe dëmtimi radiografik i shtyllës kurrizore zhvillohen paralelisht dhe aktiviteti i sëmundjes është më i rëndësishëm në fazat e para të saj²²⁶. Osifikimi i artikulacioneve zygapofizeale mund të kontribuojë në kufizimin e mobilitetit spinal.

Për të vendosur një diagnozë të saktë, duhet realizuar ekzaminimi **i hollësishëm fizik i pacientëve**. Gjatë vlerësimit të shtyllës kurrizore mund të vërehen kufime të lëvizjes së shtyllës kurrizore lumbare, në fleksionin e përparmë (anterior), hiperekstension ose fleksion lateral. Testet e mëposhtme shërbejnë për matjen dhe dokumentimin e ndryshimeve në lëvizshmërinë e shtyllës kurrizore.

Testi i modifikuar i Schober-it. Përdoret për të vlerësuar fleksionin e përparmë të shtyllës kurrizore lumbare. Praktikisht, ekzaminimi lidhet me zgjatjen e një segmenti 10-cm të shënuar në kurrizin e pacientit. Segmenti e ka origjinën në pjesën e sipërme të “kodrave të Venusit”. Gjatë ekzaminimit instruktoret pacientit të përkuljet maksimalisht përpara me gjunjë në ekstension; distanca që përfitohet nga përkulja duhet të zmadhohet nga 10 cm në të paktën 15 cm. Zgjatja nën këtë nivel tregon prani të reduktimit të mobilitetit lumbar spinal²²⁷.

Matja e fleksionit lateral spinal. Në këtë rast, pacienti mbështet thembrat dhe kurrizin në mur, pa përkulur gjunjët dhe pa u përkulur përpara. Klinikisti vendos një shenjë në vendin ku dora e të sëmurit (gishti tregues) lokalizohet mbi kofshë. Më tej instruktoret, që të realizohet përkulja anash, pa përthyer gjunjët, ngritur thembrat ose rrotulluar. Pas provës në nivelin e përkuljes vendoset një shenjë e dytë dhe matet diferenca.

Matja e ekstensionit të pjesës torakale dhe cervikale të shtyllës kurrizore (distanca oksiput-mur dhe tragus-mur). Për të realizuar këtë ekzaminim, instruktoret pacientit që ti mbështesi thembrat dhe kurrizin në mur, mjekrën ta mbajë në pozicion

normal horizontal dhe të mundohet të mbështesë kokën në mur. Bëhet matja e distancës nga muri dhe shënohet rezultati më i mirë i dy matjeve, në centimetra. Mund të matet ose distanca oksiput-mur ose ajo tragus-mur. Distanca tragus-mur shërben gjithashtu për të matur deformimin kifotik dhe është pjesë e indeksit të përbërë BASMI.

Matja e rotacionit cervikal. Metoda ka për qëllim të vlerësoj lëvizshmërinë e qafës, tek pacientët me SA. Instruktohet pacienti që të ulet drejt në karrige, ta mbaj mjekrën në pozicion horizontal, dhe ti vendosi duart në gjunjë. Ekzaminuesi pozicionon goniometerin në pjesën e sipërme të kokës së pacientit, paralelisht me hundën dhe i kërkon atij të rrotulloj qafën maksimalisht në anën e majtë, duke e ndjekur me goniometër. Ekzaminuesi shënon më tej këndin ndërmjet planit sagital dhe planit që fitohet pas rotullimit.

Pas vlerësimit të parë bëhet edhe një matje e dytë dhe shënohet vlera më e mirë e dy matjeve për anën e majtë. Përsëritet procedura për anën e djathtë. Shënohet në gradë (0-90°) mesatarja e anës së djathtë dhe të majtë (norma >70°).

Zgjerimi (ekspansioni i kraharorit). Instruktohet pacienti, që ti vendosë duart prapa kokës. Matet zgjerimi i kraharorit në pjesën e përparme të nivelit interkostal të katërt, gjatë inspiracionit dhe ekspiracionit maksimal. Shënohet diferenca në centimetra dhe merret vlera më e mirë e të dy matjeve të njëpasnjëshme. Është raportuar se personat normal kanë një zgjerim kraharori më të madh se 5 cm. Mund të ketë variacione me moshën dhe gjininë; një studimi popullore i kohëve të fundit sugjeroi praninë e vlerave normative më të ulta²²⁸.

MANIFESTIMET EKSTRASPINALE REUMATIZMALE

Entesiti

Termi entesë përshkruan vendin ku inserohen ligamentet, kapsulat, tendinet ose fasciet në kockë. Entesiti përbën inflamacion në vendin e origjinës dhe inserimit të strukturave të sipërpërmendura (tendinave, aponeurosave, ligamenteve, anulus fibrosis, ose kapsulës artikulare). Çrregullimi është manifestim klinik karakteristik i SpA²²⁹⁻²³³. Entesat e ekstremiteteve të poshtme, vecanërisht ato të kalkaneusit, të lokalizuara në vëndin e inserimit të tendinit të Akilit dhe fascien plantare janë zonat që lezionohen më shpesh në SA, por të gjitha entesat e tjera mund të dëmtohen.

Entesiti vëzhgohet mirë në ultrasonografi ose RM dhe zbulohet në radiografi vetëm pasi ka ndodhur procesi i osifikimit. Në rast se pacienti presantohet me dhimbje të gjeneralizuar dhe ka dyshime për prani “poli-entesiopatie”, duhet të konsiderohet bërja e shintigrafisë së kockës³²⁰.

Artriti i artikulacioneve koksofemorale dhe i supit

Artikulacionet e ekstremiteteve ose artikulacionet “rrënjë” (artikulacionet koksofemorale dhe të supit) janë artikulacionet estra-aksiale që preken më shpesh në SA; dhimbja, në këto zona, është simptoma prezantuese, në rreth 15% të pacientëve.

Artikulationet koksofemorale dhe të supeve preken në stade të ndryshme të SA në rreth 35-50% të pacientëve. Prekja e tyre, dhe vecanërisht ajo e artikulationit koksofemoral, mund të shkaktojë invaliditet të konsiderueshëm²²⁷.

Shkatërrimi i artikulacioneve koksofemorale është përgjithësisht i ngadalshëm dhe përpara krijimit të ankilozës, shfaqet deformimi i theksuar të kokës femorale. Përgjithësisht, shkatërrimi i artikulationit koksofemoral shoqërohet me krijimin e kollares karakteristike osteofitike në vëndin e bashkimit të kokës dhe qafës femorale²³⁵. Dëmtimi është i shpeshtë dhe trajtimi kërkon aplikimin e operacioneve artroplastike vecanërisht në pacientët me fillim të herëshëm të sëmundjes²³⁶.

Në artikulationet e supeve, mund të shfaqet ngushtim i hapsirës artikulare dhe ndryshime erosive në aspektin supralateral të kokës humerale, të cilat përfundojnë në ankilozë pasuese.

Pacientët mund të vuajnë gjithashtu nga artriti asimetric periferik shpesh i përkohëshëm (mono dhe poliartikular) i anësive të poshtme.

Daktiliti

Daktiliti përbën fryrjen e gishtrinjëve të duarve ose këmbëve, si rezultat i tenovaginitit. Lezioni është tipik për të gjithë grupin e SpA por është më i rrallë në SA. Eksaminimi fizik mund të tregoj praninë e inflamacionit në artikulationet periferike ndërsa radiografite tregojnë përgjithësisht mungesë erozionesh dhe prani të ‘gishtrinjëve në formë salçiçeje’.

MANIFESTIME EKSTRA ARTIKULARE

Të sëmurët me SA shfaqin shpesh shenja të përgjithshme klinike, si lodhje, rënie në peshë, dhe temperaturë subfebrile. Manifestimet ekstra-artikulare përfshijnë praninë e:

- Dëmtimeve okulare
- Prekjes neurologjike
- Sëmundjes pulmonare
- Osteoporozës
- Manifestime gastrointestinale
- Manifestime kardiake

Sëmundjet e syve

Uveiti është një manifestim i shpeshtë ekstra-artikular në të sëmurët me SA. Emërtimi i përgjithshëm, i cili i referohet kryesisht pranisë së inflamacionit në traktin uveal (i përbërë nga irisi, trupi ciliar dhe koroidi), përfshin një gamë të gjërë entitetesh patologjik, disa prej të cilave shkaktohen nga agjentë infeksioz dhe disa kanë ndërmjetësim imunologjik.

Bazuar në sistemin e tanishëm të klasifikimit të Grupit Studimor Internacional të Uveitit (CIUSG), uveiti klasifikohet sipas vendndodhjes anatomike të inflamacionit në :

- Uveit anterior nëse prek më shumë dhomën anteriore (irits, cyclitis, ose iridociklitis)
 - Uveit i ndërmjetëm nëse inflamacioni lokalizohet në vitreous
 - Uveit posterior nëse inflamacioni lokalizohet në retinë ose në koroid.
- Të gjitha këto struktura preken në panuveitis²³⁷.

Uveiti anterior akut (AAU) është uveiti tipik i pranishëm në të sëmurët me SA dhe inflamacioni lokalizohet zakonisht ose në iris ose në trupin ciliar. Iridocikliti mund të jetë gjithashtu simptomë e sëmundjeve të tjera (uveit shoqërues i patologjive me HLA-B27 negative). Përveç klasifikimit anatomik uveiti mund të grupohet në uveit akut, kronik, ripërsëritës dhe granulomatoz ose jo granulomatoz²³⁸.

AAU paraqitet si një sindromë unilaterale, me fillim të menjëhershëm dhe mund të jetë përsëritës. Pacientët raportojnë prani të dhimbjes bezdisëse në sy ose ballë, e shoqëruar kjo me dëmtim të shikimit, fotofobi, dhe lotim të shtuar (epifora). Prania e turbullimit të shikimit që është dhe shenja më e zakonshme, shkaktohet nga turbullimi i aqueos-it. Fotofobia është përgjithësisht rezultat i spazmës së muskulit ciliar, por infiltracioni qelizor i dhomës anteriore, dëmtimi i muskulit pupilar, edema korneale epiteliale mund të kontribuojnë në shfaqjen e këtij sindromi.

Nivelet e ndryshme të dhimbjes që vihen re në uveitin anterior mund ti atribuohen spazmës së muskulit ciliar. Dhimbja është përgjithësisht bezdisëse ose pulsuese. Pacientët mund të ankohen për prani të skuqjes, në një ose të dy sytë, ose mungesë të plotë shenjash. Diagnosen e konfirmon ekzaminimi me llampë-slit, i cili është me vlerë gjithashtu për monitorimin e përgjigjes së trajtimit²³⁸. Prognosa e uveitit anterior akut është e favorëshme, dhe simptomat zbehen brënda disa javësh. Lezioni reagon mirë ndaj trajtimit të duhur me midriatikë lokal, preparate ciklopegjike, dhe kortikosteroid. Patologjia duhet të trajtohet menjëherë për të evituar krijimin e komplikacioneve – si sinekiet anteriore (ngjitje të irisit tek lentia), që mund të çojnë në krijimin e katarktit dhe edemës makulare kristaloide. Është treguar që edema makulare është faktori kryesor që përcakton pasojat tek të sëmurët me uveit^{239, 240}.

Manifestime kardiovaskulare

Çrregullimet klasike që vihen re tek pacientët me SA janë aortiti, regurgitacioni aortic, (RA), dhe çrregullime të përcimit (veçanërisht blloqe atrioventrikular të gradës së parë). Regurgitacioni aortic mund të jetë rezultat i sëmundjeve të rrënjës aortale në të cilat zgjerimi i rrënjës i largon fletët nga pikat e tyre të bashkimit (koaptacionit) ose sëmundjeve të fletëve të valvulës²⁴¹.

Sëmundjet e rrënjës dhe valvulës së aortës janë të zakonshme në pacientët me Spondilit ankilozant, dhe disa nga ndryshimet e lidhura me këto çrregullime janë: trashja dhe dilatacioni i rrënjës së aortës, trashja dhe tërheqja e kuspit të aortës, prania e ngritjes (bump) subaortike dhe regurgitacionit mitral^{242,243}. Zgjerimi i rrënjës së aortës, tërheqja e poshtme e bazave të kuspeve, trashja fibrotike, rrotullimi i brëndëshëm i skajeve ose anëve të kuspeve cojnë në krijimin e valvulës inkompetente aortike^{243,244}.

Çrregullimet kardiake të konduksionit, përfshi këtu blloqet atrioventrikulare dhe intraventrikulare, janë konsideruar si komplikacionet më të shpeshta kardiake në të

sëmuret me SA²⁴⁵, këto rregullime të përcjellshmërinë kardiake rriten në kalimin e kohës dhe janë vënë re në 2.7% të pacientëve që kanë sëmundje me zgjatje 15 vjet dhe në 8.5% të pacientësh pas 30 vjet sëmundje²²⁷.

Manifestimet neurologjike

Prekja neurologjike në të sëmurët me SA reflektohet përgjithësisht me shfaqjen e frakturave spinale, sublüksacionit atlantooskipital, ose sindromës cauda equina. Sindroma cauda equina në SA karakterizohet nga prania e progresionit të ngadaltë, tinzar (megjithëse është raportuar dhe shfaqja e shpejtë), me incidencë të lartë të ektazisë durale^{246, 247}. Sindroma prek rrënjët e nervave lumbosakral, shoqërohet me shfaqje të dhimbjes dhe humbje të ndjeshmërisë si dhe mund të ketë simptoma urinare dhe të prekjes së zorrëve. Kjo pasohet me shfaqjen graduale të inkontinencës urinare dhe fekale, impotencës, anestezisë në rajonin lumbosakral dhe disa herë humbje të reflekseve të Akilit.

Fispatologjia mendohet të jetë rezultat i araknoiditit dhe reaksioneve kronike inflamatore, të cilat mund të cojnë në formimin e ektazisë (dilatacionit) durale dhe progresionin e ngadaltë të deficiteve neurologjike^{246, 247}. Një hipotezë tjetër e mundëshme është reduktimi i kompliancës dhe ekspansioni të qeses kaudale, cka çon në shtim të puls presionit të likidit cerebrospinal. Me kalimin e viteve formohet një qese kaudale voluminoze, zmadhohet divertikuli araknoid, krijohen erozione dytësore në kockë dhe dëmtohen probablisht rrënjët nervore lumbosakrale²⁴⁷.

Instabilitetit i shkaktuar nga procesi inflamator mund të cojë në shfaqje të sublüksacionit atlantooskipital dhe sublüksacioneve të pjesëve të sipërme të aksit. Sublüksacioni spontan anterior atlanto oksipital është një komplikacion, i pranishëm në rreth 2% të pacientëve, manifestohet me prani ose mungesë të shenjave të komprimimit të shtyllës kurrizore dhe shfaqet më shpesh në pacientët me spondilit dhe artrit periferik sesa në ata që kanë prekje ekskuluzive aksiale²⁴⁸.

Frakturat

Pacientët me SA kanë risk të shuar për të krijuar fraktura spinale si rezultat i pranisë së osteoporozës dhe rixhiditetit spinal; prevalenca e frakturave vertebrale në SA varion nga 4% në 8%²⁴⁹. Frakturat në hapsirën e diskut, që është dhe pika më e dobët në shtyllën kurrizore të pacientëve me SA, janë të zakonshme, - zona cervikale është rajoni që preket më shpesh, e ndjekur nga junkcioni torakolumbar (zona nga vertebra e 11 torakale në të 1-ën lumbare)²⁵⁰; fakturat mund të jenë të jenë ose jo të komplikuar nga dëmtime të palcës së kurrizit (Korda Spinale).

TË DHËNAT E LABORATORIT

Studimet mbi korrelacionin e ERS dhe CRP dhe aktivitetit të sëmundjes tregojnë praninë e rezultateve të diskutueshme. Prania e sëmundjes aktive nuk përjashtohet dhe në rastet kur janë të pranishme vlera normale të eritrosedimentit (ESR) ose proteinës C-reaktive (CRP); rritja e ERS ose CRP është raportuar në 75% të pacientëve, por mund të mos korrelojë me sëmundjen aktive²⁵².

Një studim rastësor me 191 pacientë nga Holanda, Franca dhe Belgjika tregoi se:

- Vlerat e rritura të ERS dhe CRP u vunë re në respektivisht 45% dhe 38% të të sëmureve që kishin vetëm sëmundje spinale, krahasuar me 62% dhe 61% të pacientëve me artrit periferik ose pa sëmundje inflamatore të zorrës
- Nuk ka ndryshime ndërmjet ERS dhe CRP në përcaktimin e aktivitetit të sëmundjes²⁵³.

Në përgjithësi mendohet që të sëmurët me prekje të artikulacioneve periferike ose me sëmundje inflamatore të zorrëve të kenë vlera më të larta ESR dhe CRP se të sëmurët me sëmundje aksiale^{254, 255}.

Vlerat fillestare të CRP janë identifikuar si parashikues të përgjigjes së terapive biologjike; në studimet e tyre Braun et al., (2002), Bennet et al., (2008) raportuan se në kohortin e pacientëve të trajtuar me anakinra, 40% patën nivele fillestare CRP të larta, cka tregon se nivele të larta të markuesve të inflamacionit mund të parashikojnë përgjigjen ndaj trajtimit.

Në disa pacientë mund të vihet re prania e anemisë normokromike normocitare, ndërsa në sëmundjen e rëndë mund të jetë i rritur niveli i fosfatazës alkaline²⁰⁴.

INSTRUMENTAT VLERËSUES

Në vitin 1992 u krijua një rrjet informal ndërkombëtar nën mbikëqyrjen e organizatës OMERACT, i cili kishte për detyrë të krijonte një sërë instrumentash konsensuale për përdorim në studimet klinike eksperimentale (clinical trials) reumatologjike.

Më tej në vitin 1995 u ngrit një grup pune me ekspertë ndërkombëtar për SA, që u emërtua Shoqata Ndërkombëtare për Vlerësimin e Spondilitit Ankilozant (ASAS) dhe kishte për objektivi të përcaktonte grupin thelbësorë të indekseve, që nevojiteshin për vlerësimin e gjëndjes të të sëmureve me SA.

Grupi i punës ASAS ka validuar dhe standardizuar instrumenta të rëndësishëm vlerësues. Si rezultat i punës të këtij grupi dhe specialistëve të tjerë janë krijuar një sërë indeksesh specifik të cilët janë në gjëndje të vlerësojnë:

- Aktivitetin e sëmundjes në pacientët me SA,
- Funksionin
- Lëvizmërinë
- Cilësinë e jetesës
- Dëmtimet strukturale në radiografitë e thjeshta

Këto instrumenta janë organizuar në grupe thelbësore dhe përdoren në praktikën klinike dhe për qëllime studimore²⁷⁸.

Në praktikë këto instrumenta përbëhen nga një sërë shkallësh (njësi) matëse në të cilat pacientët iu përgjigjen pyetjeve të ndryshme. Instrumenti më i thjeshtë është ai me përgjigje të tipit po/jo dhe e vërtetë/genjeshëtër. Një model tjetër i përdorur është ai gojor-krahasues ku pacientët ftohen të zgjedhin fjalën që përshkruan më saktë gjëndjen e tyre, psh sasinë e dhimbjes që ndjejnë (mungesë e plotë dhimbjeje, dhimbje e pakët, dhimbje e moderuar, dhimbje e rëndë ose dhimbje e padurueshme.

Dy janë shkallët matëse më të përdorshme në instrumentat e sipërpërmendur: a) shkalla visual analoge (VAS) – që përbëhet nga një vijë 10 cm (100mm) e gjatë me dy skaje: të majtin i cili paraqet situatën më të mirë të pacientit (zero pikë) dhe skajin e djathtë i cili paraqet situatën më të keqe (10 pikë), Fig 7. Në këtë shkallë matet distanca ndërmjet skajit të majtë dhe vijës vertikale (zgjedhja e pacientit) dhe rezultatet rumbullakosen një shifër pas presjes dhjetore.

b) shkalla matëse numerike (NRS), përbëhet nga një varg numrash nga 0 në 10, në të cilin pacinetët shënojnë numrin që reflekton më mirë simptomat e tyre: skajet nga 0 në 10 kanë të njëjtin kuptim si tek VAS.

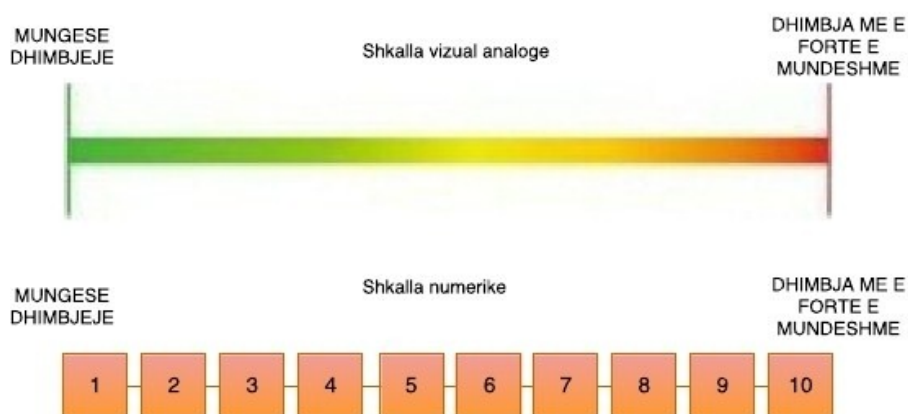


Fig 7. Lloje të shkallëve matëse

Një instrument i mirë përbëhet nga disa indekse vlerësues të ndryshme të cilët korrelojnë relativisht mirë me njëri tjetrin por jo shumë fort.

KATEGORITË KRYESORE STUDIMORE TË ASAS

Grupet thelbësore të ASAS përmbajnë informacionin minimal që duhet të mblidhet në çdo studim për pacienin.

Janë përcaktuar kategoritë e mëposhtme: kërkim shkencor për vlerësimin e terapive antireumatizmale, sëmundje kontrolluese (DC-ART); kërkim shkencor për vlerësimin e medikamenteve antireumatizmale, modifikuese të simptomave dhe/ose terapisë fizike, dhe kategoria e ruajtjes së të dhënave klinike.

Funksioni fizik, lëvizshmëria spinale, ngurtësim spinal, lodhja dhe vlerësimi global I pacientit janë domene të njëjta për të tre grupet thelbësore. Grupeve thelbësore për ruajtjen e të dhënave klinike dhe DC-ART iu shtuan domenet e reaktantëve të fazës akute, artikulacioneve periferike dhe entesave. Grupi thelbësor DC-ART përfshin gjithashtu vlerësimin radiografik. Përcaktimi i grupeve thelbësore dhe instrumentave matës përkatës mundëson realizimin e uniformizimit dhe krahasueshmërinë në studimet klinike eksperimentale për SA. Në tabelën 7 paraqiten Grupet thelbësore dhe instrumentat specifik matës për secilin prej tyre.

Tabela 7: Instrumentet specifik për çdo domen të Grupeve Thelbësore^{279, 191}

DOMENI	INSTRUMENTI
Funksioni fizik*	Indekset BASFI ose Dougados Funksional
Dhimbja*	VAS/NRS, e javës së kaluar në shpinë natën si rezultat i SA dhe VAS/NRS, i javës së kaluar në shpinë si rezultat i SA
Mobiliteti spinal*	Expansion i kraharorit dhe Schober i modifikuar dhe distancë oksiput-mur dhe fleksion lateral spinal ose BASMI
Vlerësimi global i pacientit*	VAS/NRS, i javës së kaluar
Ngurtësimi mëngjesor*	Zgjatja e ngurtësimit mëngjesore në shpinë javën e kaluar
Lodhja*	VAS/NRS, e javës së kaluar
Artikulationet periferike dhe entesat†	Numri i artikulacioneve të ënjtura (shkallë matës me 44 artikulacione) Indekse të validuara entesash
Reaktantët e fazës akute	ESR
Radiografitë e shtyllës kurrizore‡	Grafi anteroposteriore +laterale lumbare, dhe laterale cervicale si dhe e pelvisit (për të parë artikulationet sacroiliake dhe ijet)
Radiografitë koksofemorale(KF)‡	Si më sipër

*Të përfshira në grupet thelbësore përDCART, SMARD/terapinë fizike, dhe ruajtjen e të dhënave klinike.†Të përfshira në grupet thelbësore për DCART dhe ruajtje të të dhënave klinike. ‡Të përfshira në grupet thelbësore për DCART. Të dhënat të marra nga van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al: Zgjedhja e instrumentave në grupet thelbësore për DC-ART, SMARD, terapi fizike, dhe ruajtje të dhënash klinike në spondilit ankilozant një raport progresi i Grupi të Punës ASAS –për vlerësimin e spondilitit ankilozant, J Rheumatol 26:951–954, 1999. ²⁷⁹ Sieper J., et al, Broshure e Shoqatës Ndërkombëtare për vlerësimin e Spondiloartritit (ASAS): udhëzues për vlerësimin e spondiloartritit Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl II):ii1–ii44; www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf¹⁹¹

Janë krijuar dhe validuar kritere për të vlerësuar përgjigjen e pacientëve të veçantë. Këto kritere të njohurs si kriteret ASAS-20 të përmirësimit janë përdorur shpesh në studimet klinike eksperimentale²⁸⁰. Përveç këtyre është propozuar përdorimi i kritereve më strikte—ASAS-40 and ASAS-5/6,²⁸¹ si dhe e kritereve për të përcaktuar remisionin e pjesshëm.Të gjitha këto instrumenta mund të gjenden në faqen:www.asas-group.org.

MJEKIMI I SA

Mjekimi i të sëmurëve me SA duhet të jetë i individualizuar dhe të marrë gjithmonë në konsideratë:

- Rëndesën e simptomave
- Manifestimet aktuale të sëmundjes (simptomat aksiale, periferike, entesat, simptomat dhe shenjat ekstra artikulare)
- Indikatorët prognostikë
- Shenjat klinike
- Gjëndjen e përgjithëshme klinike të pacientit.

Në përputhje me rekomandimet në menaxhimin e SA të ASAS dhe Ligës Europiane kundër Reumatizms (EULAR) - ndërhyrjet jo medikamentoze janë gjithashtu pjesë e terapisë dhe përfshijnë: edukimin, realizimin e ushtrimeve, terapinë fizike, rehabilitimin, pjesëmarrjen në shoqatat e pacientëve dhe grupet e ndihmës personale (vetë-ndihmës).

Për të sëmurët me manifestime kryesisht aksiale, opsionet medikamentoze kufizohen në dhënien e medikamenteve anti-inflamator jo steroid (AIJS) si trajtim bazë, dhe përdorimin vijues të preparateve bllokues të faktorit të nekrozës tumorale (TNF) në rastet kur terapia konvencionale nuk ka efekt. Në rastet me predominim të shenjave periferike si artriti dhe entesiti, duhet të përdoret paraprakisht mjekimi me sulfasalazine dhe/ose injeksion me preparate steroide lokal përpara se të konsiderohet përdorimi i preparate TNF bllokues^{251,269} Fig.8, bën paraqitjen e sa më sipër.

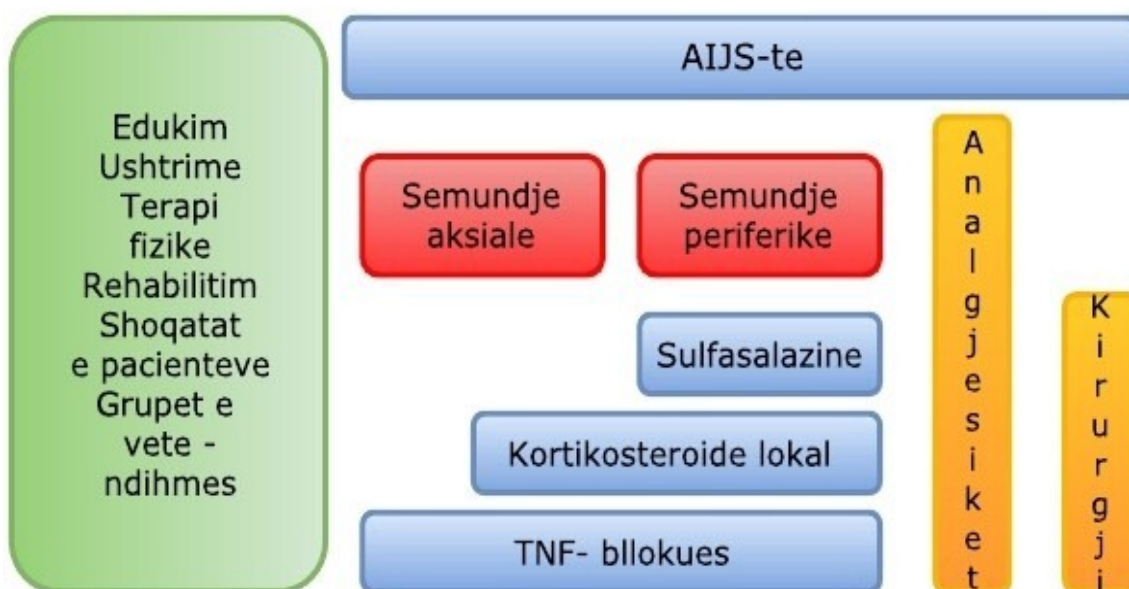


Fig.8 Rekomandimet e ASAS/EULAR për menaxhimin e SA²⁵¹

Të dhënat janë marrë nga Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. Grupi I punës ndërkombëtar për vlerësimin e SA: rekomandimet e Ligës Europiane kundër Reumatizms EULAR/ASAS për menaxhimin e spondilitit ankilozant. AnnRheum Dis 2006;65:442-52.251

Trajtimi medikamentoz

Farmakologjia e preparateve anti inflamatorë jo steroid

Preparatet AIJS përbëjnë bazën e terapisë medikamentoze për të sëmurët me SA. Efikasiteti i tyre është provuar në shumë studime klinike dhe është rezultat i vetive të tyre anti-inflamatore^{256,257}.

AIJS përfshijnë një grup preparatesh me ndryshime si në strukturën kimike ashtu dhe në vetitë e antipiretike, analgjeszike dhe anti inflamatore. Veprimi i tyre bazohet në inhibimin e enzimave të familjes së ciklooksigenzaës (COX), që katalizojnë hapat fillestar të biosintezës së prostanoideve.

Është treguar që gjenet COX përbëjnë një superfamilje gjenesesh sintetizuese prostaglandinash që kodojnë izoenzimët COX-1, COX-2 dhe COX-3²⁵⁹, një variant i ndërthurrur (splice variant) i COX-1, i cili ruan sekuencën genetike intron-1 në nivelin e mRNA, që kodon një sekuencë me 30 amino acide të vendosur në terminalin-N hidrofobik të peptidit sinjalizues të proteinës enzimatiske²⁵⁸.

Enzimët COX realizojnë hapat e parë të sintezës së prostaglandinave (PG) nga acidi arakidonik (AA), një acid dhjamor omega-6 i polijosaturuar (PUFA) që gjëndet në pozicionin sn-2 të glicerofosfolipideve të membranës qelizore dhe që shkëputet nga membrana qelizore nga një prej enzimave fosfolipazë A2²⁶⁰.

Pas krijimit AA mund të marrë pjesë në disa kaskada të ndryshme biokimike për të gjeneruar lipide bioaktive, ai mund të metabolizohet nga :

- COX në PGG2 dhe pastaj në PGH2, përmes veprimit të saj enzimatisht të tipit COX dhe peroxidazë
- Nga lipoxygenaza LOX, në acid hydroxyeikosatetraenoik (HETEs), acid hydroperoxyeikosatetraenoik (HPETEs), ose leukotrien
- Nga enzimët e familjes cytochrom p450 në HETEs, HPETEs, ose acidi epoxyeikosatrienoik (EETs)^{261,262}

Këto lipide bioaktive luajnë role të ndryshme biologjike si në proceset fiziologjike normale ashtu dhe në situatat patologjike si:

- Dhimbja
- Inflamacioni
- Sëmundjet kardiovaskuale
- kanceri.

Në kaskadën biokimike të COX, produkti i ndërmjetëm i paqëndrueshëm PGH2 ose ri-organizohet në mënyrë spontane ose konvertohet enzimatisht nga një sintetazë specifike në PG biologjikisht aktive, me shumë izoforma. Megjithatë aktiviteti i fosfolipazës A2 është i nevojshëm për të filluar sintezën e PG, kontrolli në total i tipit dhe sasisë të PG të prodhuar në një qelizë ose ind të caktuar përcaktohet nga nivelet e ekspresionit të COX-1, COX-2, dhe enzimët terminal sintetazë.

Lipidet bioaktive të sintetizuar përmes kaskadave biokimike COX dhe LOX janë mediatorë me rëndësi të inflamacionit. Megjithatë dhe substancat e tjerë dhe kaskada biokimike mund të prodhojnë lipide anti-inflamatore dhe lipide të rëndësishme për përmbajtjen e inflamacionit^{263,264}.

PGs veprojnë si mediatorë autokrinë dhe parakrinë dhe efektet e tyre kufizohen në afërsi të vëndit të sintezës.

Ne përgjithësi izoformat COX kanë funksione të ndryshme biologjike:

- Gjени kodues i COX-1 shprehet në pjesën më të madhe të qelizave dhe ekspresioni i tij ndryshon minimalisht nga stimujt inflamator
- Gjени COX-2 ka strukturë shumë të rregulluar, me zona lidhëse për faktorët e transkripcionit - faktori κ B (NF κ B), elementin reagues - cAMP, dhe proteinën aktivizuese-1 (AP-1), e cila rrit në mënyrë të shpejtë përgjigjen transkriptuese ndaj sinjaleve inflamatore²⁶⁵.

Shprehja e COX-2 induktohet shumë nga citokinat proinflamatore si faktori i nekrozës tumorale dhe interleukina -1β (IL- 1β), produktet mikrobike dhe mitogjenet^{265, 260}; shprehja inhibohet nga glukokortikosteroidet²⁶⁵.

Preparatet AIJS-të kategorizohen në përgjithësi në bazë të strukturës së tyre kimike, gjysëm jetës plazmatike, dhe selektivitetit ndaj COX-1 e COX-2; ka AIJS jo selektive (inhibojnë si COX-1 dhe COX-2) dhe AIJS inhibitore vetëm të COX-2.

Për të marrë efekt optimal në pacientët me SA me sëmundje aktive mund të jetë i nevojshëm aplikimi i dozës maksimale të toleruar të AIJS, megjithëse mund të arrihet dhe një dozë plato. Normalisht, një preparat AIJS jep efekt optimal pas përdorimit për rreth 2 javë. Disa herë është i nevojshëm përdorimi për periudha më të gjata kohore për përcaktimin e preparatit dhe dozës efektive, gjithashtu, një reagim i mirë ndaj trajtimit me AIJS mund të konsiderohet diagnostikisht i rëndësishëm për diferencimin e dhimbjes kronike të SA nga dhimbja për shkaqe të tjera²⁹¹.

Kur AIJS-të përdoren për periudha të gjata kohe, deri në 1 vit, pacientët mund të kenë rritje të lëvizshmërisë spinale dhe përmirësim të reagentëve të fazës akute²⁶⁶. Shumë preparate AIJS janë të efektshme në pacientët me SA dhe nuk ka ndonjë preparat me efikas se të tjerët.

Studimet kanë treguar se inhibitorët selektivë të ciklooxigjenazës-2 (COX-2) kanë të njëjtin efikasitet si AIJS-të konvencionale²⁶⁷. Përdorimi i anti-inflamatorëve joselektiv është me vlerë për pjesën më të madhe të pacientëve me SA, të cilët janë përgjithësisht, individë të rinj dhe pa sëmundje të tjera shoqëruese.

Për pacientë me faktor rrisht për shfaqje të ulçerës peptike, mund të përdoret një agjent COX-2–selektiv (koksib), megjithatë të dyja kategoritë e AIJS-ve mund të përkeqësojnë sëmundjen inflamatorë të zorrës. Dhënia e preparateve një herë në ditë mund të përmirësoj ndjekjen e regjimit terapeutik (kompliancën) nga pacientët.

Duke patur parasysh risqet gastrointestinale dhe kardiovaskulare që shoqërojnë marrjen e AIJS-ve konvencionale ose koksibëve, ofrohet ose mjekimi ditor ose terapia në bazë të “kërkesave”.

Disa nga preparatet AIJS më të përdorëshme në praktikën klinike, dhe efektive janë: Diklofenak, Naproxen, Ibuprofen, Piroxikam, Meloxicam, Ketoprofen, Aceclofenac, Celecoxib. Etoricoxib, Indomethacin²⁸³⁻²⁹⁰ etj.

Preparatet glukortikosteroide, DMARD-s dhe bllokuesit e TNF alfa

Përdorimi i steroideve sistemike nuk ka ndonjë vlerë të provuar në të sëmurët me SA, dhe mendohet që këto preparate të jenë më pak efektive se në AR e nuk luajnë një rol të rëndësishëm në menaxhimin e SA.

Edhe pse artriti periferik, përmirësohet shpesh nëse pacientët trajtohen me doza të moderuara prednisoloni (20 deri në 30 mg/ditë) manifestimet aksiale përmirësohen vetëm pak, ose aspak në doza të tilla.

Disa studimet klinike experimentale të hapura (open trials) dhe një studim i randomizuar double-blind treguan efikasitetin e metilprednisolonit intravenoz të dhënë me pulsterapi (2g/ditë për 3 ditë) në pacientët me SA që janë refraktarë ndaj terapisë. Megjithatë nuk ka të dhëna për efektet afatgjata të këtij trajtimi.

Është parë se injeksionet intrartikulare me kortikosteroidë në artikulacionet SI janë efektive. Zakonisht injektohet tiamcinolone 40 mg. Pozicionimi intraartikular i gjilpëres duhet të bëhet:

- Me ndihmën e tomografisë së kompiuterizuar (CT) ose nëse është e mundur me anë të RM më fushë të dobët.
- Injeksionet lokale të artikulacionet SI, të realizuara pa përdorimin e CT ose RM janë raportuar të kenë qënë disa herë efektive (shumica e tyre mund të kenë qënë periartikulare).

Duhet thënë se nuk ka ende studime formale në këtë sferë. Injeksionet lokale me preparate kortikosteroide preferohet të aplikohen në pacientët me manifestime artikulare periferike dhe vecanerisht në rastet me entesit²⁶⁸.

Sulfasalazina është DMARD-i më i studiuar për trajtimin e të sëmurëve me SA. Disa studime klinike kanë treguar efikasitet më të lartë të sulfazalazinës si placebo në pacientët me artriti periferik – bazuar në rezultatet e tyre, sulfasalazina nuk rekomandohet të përdoret për trajtimin e manifestimeve axiale të pacientëve me SA por mund të përdoret për trajtimin e artritit periferik²⁶⁹. Dozat ditore të trajtimit janë 2g/ditë, dhe mund të ngrihen deri në 3 g/ditë.

Terapitë e inhibimit të TNF alfa kanë shumë rëndësi në trajtimin e pacientëve me SA. Kjo bazohet në të dhënat studimore që tregojnë:

- Pranimë e ekspresionit të TNF në biopsitë e artiklacioneve SI të pacientëve me SA
- Vrojtimit se sasia e shtuar e TNF con në krijimin e sakroileitit në modelet experimentale në kafshë
- Ekzistencës të të dhënave të herëshme të studimeve klinike që kanë treguar efikasitetin e një preparati anti TNF - infliximab në sëmundjen Krohn.

Studimet klinike experimentale të fazës së III, kanë treguar se katër preparate anti-TNF, janë me vlerë për trajtimin e pacientëve me SA: infliximab – një antitrop kimerik monoclonal IgG1; etanercept – një proteinë e fuzionuar rekombinante 75-kD TNF për receptorin IgG1 ; adalimumab dhe golimumab –antikorpe monoclonale humane.

Të gjithë preparatet e sipër përmendura kanë shfaqur përgjigje ASAS-20 në nivelet 55% deri në 60% dhe përgjigje ASAS-40 në nivelet 45% to 50% në studimet klinike experimentale të fazës së tretë²⁷⁰⁻²⁷⁴.

Përgjigja ndaj trajtimit duket të jetë më efektive në pacientët me aktivitet të lartë sëmundjeje dhe më e keqe në pacientët me zgjatje të madhe të sëmundjes, funksion të dëmtuar, dhe mungesë inflamacioni të dallueshëm në RM²⁷⁵, edhe pacientët me ankilozë të plotë spinale mund të përfitojnë nga këto preparate²⁷². Janë krijuar rekomandime për përdorimin e terapive anti-TNF të cilat paraqiten në tablën 8 dhe 9.

Tabela 8: Rekomandimet e ASAS/EULAR për menaxhimin e SA²⁶⁹

Azhurnimi i parë i rekomandimeve të ASAS/EULAR për Menaxhimin e Spondilitit Ankilozant (SA)²⁶⁹

Më poshtë paraqiten parimet e menaxhimit të pacientëve me SA:

SA është një sëmundje potencialisht e rëndë me manifestime të ndryshme, cila kërkon zakonisht trajtim multidisiplinor të kordinuar nga një mjek reumatolog.

Qëllimi kryesor i trajtimit është rritja afatgjatë e cilësisë së jetesës të lidhur me shëndetin përmes kontrollit të simptomave dhe inflamacionit, parandalimit të dëmtimeve strukturore progresive, ruajtjes/normalizimit të funksionit dhe pjesëmarrjes sociale.

Mjekimi i SA duhet të ketë objektiv të ofroj kujdesin më të mirë dhe duhet të bazohet në vendime të marra nga pacienti dhe mjeku reumatolog.

Menaxhimi optimal i pacientëve me SA kërkon një kombinim të modaliteteve jo farmakologjike dhe farmakologjike të trajtimit.

1. Mjekimi i përgjithshëm

Trajtimi i pacientëve me SA duhet të përshtatet në përputhje me:

Manifestime aktuale të sëmundjes (shenjat dhe simptomat axiale, periferike, entesike dhe extra-artikulare)

Rëndesën e simptomave aktuale, të dhënat klinike dhe indikatorët pro gnostik

Statusin e përgjithshëm klinik (mosha, gjinia, prania e sëmundjeve të tjera, mjekimet shoqëruese dhe faktorët psikosocial të pacientit)

2. Monitorimi i të sëmurëve me SA duhet të përfshij:

Anamnezën e pacientit (p.sh., pyetësor)

Parametrat klinik

Testet laboratorike

Imazherinë

Të gjitha në përputhje me prezantimin klinik dhe grupin thelbësor (core set) të ASAS

Frekuenca e monitorimit duhet të përcatohet për cdo pacient individualisht në bazë të:

Dekursit të simptomave

Rëndesës

Trajtimit

3. Trajtimi jo farmakologjik

Baza e trajtimit jo farmakologjik në pacientë me SA është edukimi i pacientëve dhe realizimi i rregullt i ushtrimeve

Ushtrimet që realizohen në shtëpi janë efektive. Duhet të preferohen terapitë fizike me ushtrime të mbikëqyrura të realizuara në tokë ose në ujë, individualisht ose në grup, sepse janë më efektive se ushtrimet që realizohen në shtëpi

Shoqatat e pacientëve dhe grupet e vetë-ndihmës janë të dobishme

4. Manifestime extra-artikulare dhe sëmundjet shoqëruese

Manifestimet ekstra-artikulare të vëzhguar shpesh (e.g., psoriaza, uveiti, dhe sëmundja inflamatore e zorrës) duhet të menaxhohen në bashkëpunim me specialistët respektivë

Reumatologët duhet të jenë të informuar se pacientët me SA kanë risk të shtuar për tu prekur nga sëmundjet kardiovaskulare dhe osteoporozë

5. Medikamentet anti-inflamatorë jo steroid (NSAIDs)

Preparatet AIJS përfshi këtu koksibët, janë linja e parë e trajtimit medikamentoz për pacientët me SA me dhimbje dhe ngurtësim.

Preferohet trajtimi i vazhdueshëm me AIJS për pacientët me sëmundje qëndrueshmërisht aktive, simptomatike

Duhet të merren parasysh risqet kardiovaskulare, gastrointestinale dhe renale kur përshtohen AIJS

6. Analgjesikët

Mund të konsiderohet dhënia e analgjezikëve, si paracetamoli dhe medikamentet opioide (të ngashme) në rastet kur dhimbja është e qëndrueshme dhe trajtimet e rekomanduar më përpara ka dështuar, janë kundër indikuar dhe/ose janë toleruar keq.

7. Glukokortikoidët

Mund të konsiderohet aplikimi i injeksioneve me glukokortikosteroide në zonat lokale të inflamacionit muskuloskeletik

Të dhënat nuk mbështesin përdorimin e glukokortikosteroideve në sëmundjen aksiale

8. Medikamentet antireumatizmale modifikue të sëmundje (DMARDs)

Nuk ka të dhëna për efikasitetin e e DMARDs, përfshi këtu sufasalazinën dhe metotreksatin trajtimin e sëmundjes aksiale

Përdorimi i sulfasalazinës mund të konsiderohet në pacientët me artrit periferik

9. Terapia me preparate Anti-Faktor i Nekrozës Tumorale (TNF)

Terapia anti-TNF duhet tu jepet pacientëve me aktivitet të lartë e të qëndrueshëm sëmundjeje pavarësisht trajtimeve konvencionale në përputhje me rekomandimet e ASAS

Nuk ka të dhëna që mbështesin përdorimin obligator të DMARDs përpara ose së bashku me terapinë anti-TNF në pacientët me sëmundje aksiale

Nuk ka të dhëna që të mbështesin ekzistencën e diferencave në efikasitetin e llojeve të ndryshme të inhibitorëve -TNF-alfa në menaxhimin e manifestimeve aksiale dhe artikulare/entesike të sëmundjes, por në rastet kur është e pranishme sëmundja inflamatore e zorrës duhet të merren parasysh diferencat në efikasitetin gastrointestinal

Përdorimi i një bllokuesi-TNF të dytë mund të jetë me vlerë vecanërisht në pacientët që kanë paraqitur humbje përgjigjeje

Nuk ka të dhëna që të mbështesin përdorimin e preparateve të tjera biologjike përveç inhibitorëve të TNF në SA

10. Kirurgjia

Duhet të konsiderohet atroplastika totale e artikulacionit koksofemoral në pacientët me dhimbje ose invaliditet refraktar dhe të dhëna radiografike që tregojnë praninë e dëmtimeve strukturale, pavarësisht moshës

Ostomia korrektive spinale mund të konsiderohet në pacientët me deformime të rënda invalidizuese

Duhet të konsiderohet konsulta me një kirurg spinal për pacientët me SA me fraktura vertebrale

11. Ndryshimet në dekursin e sëmundjes

Nëse vihen re ndryshime sinjifikante gjatë dekursit të patologjisë, duhet të konsiderohet prania e shkaqeve të tjera përveç inflamacionit, si për shembull prania e një frakturë spinale dhe duhet të bëhet vlerësimi i duhur përfshi këtu realizmin e ekzaminimit imazherik

Të dhënat janë marra nga Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. Azhornim I vitit 2010 I rekomandimeve të ASAS/EULAR për menaxhimin e spondilitit ankilozant. Ann Rheum Di 2011;70: 896-904 ²⁶⁹

Tabela 9: Rekomandimet e ASAS për përdorimin në pacientët të preparateve anti-TNF²⁷⁷

Rekomandime	
Zgjedhja e pacientëve	
Diagnoza	Pacientët plotësojnë kriteret e modifikuara të New York për SA ose kriteret e ASAS për SpA axiale.
Sëmundja aktive	• Sëmundje aktive për ≥ 4 javë

	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI \geq 4 (0–10) dhe një opinionin pozitiv ekspertit
Dështim i trajtimit	<ul style="list-style-type: none"> • Të gjithë pacientët duhet të jenë mjekuar në mënyrë adekuate me të paktën dy preparate AIJS. Mjekimi adekuat nënkuptojmë përdorimin e të patën dy preparatesh AIJS për një periudhë 4 javore në total, në dozat maksimale të rekomanduara, ose dozat e toleruara anti-inflamatore, përveç rasteve kur kjo është e kundër ndikuar. • Pacientët me predominin të manifestimeve aksiale nuk kanë nevojë të marrin DMARDs përpara fillimit të terapisë me anti-TNF. • Pacientët me artrit simptomatik periferik duhet të kenë shfaqur nëse është e mundur, një përgjigje të pamjaftueshme ndaj të paktën një injeksioni lokal steroid dhe duhet të jenë mjekuar në mënyrë adekuate me një DMARD, nga të cilët preferohet sulfasalazina • Për pacientë me entesit simptomatik duhet të ketë dështuar trajtimi i duhur lokal.
Vlerësimi i sëmundjes	
	Grupi thelbësor i ASAS për praktikën ditore dhe BASDAI
Vlerësimi i përgjigjes	
Kriteret e atij që përgjigjet	BASDAI: 50% ndryshim relativ ose ndryshim absolut me 2 njësi (në një shkallë 0–10) dhe opinion ekspert që favorizon vazhdimin e përdorimit
Koha e vlerësimit	
	Pas së paku 12 javë
Të dhëna të marra nga van der Heijde D, Sieper J, Maksymoëych ĘP, et al. 2010 Azhornim i rekomandimeve internacionale të ASAS për përdorimin e agjentëve anti-TNF në pacientët me spondiloartrit axial. Ann Rheum Dis 2011;70:905-8, www.asas-group.org/publications	

Fizioterapia dhe ndërhyrjet jo medikamentoze

Fizioterapia përbën një aspekt themelor të menaxhimit jo farmakologjik të sëmurëve me SA dhe ka qenë për një kohë të gjatë, komponenti më i rëndësishëm i kësaj kategorie. Ndërhyrjet fizioterapeutike synojnë të parandalojnë dhe/ose vonojnë: shfaqjen e kufizimeve të lëvizshmërisë spinale, krijimin e invaliditetit dhe përmirësimin e simptomave të dhimbjes dhe ngurtësimit. Pas vendosjes së diagnozës pacienti duhet ti referohet një terapisti fizik, i cili do ti mësoj ushtrimet që duhet të realizoj rregullisht²³⁴.

Ushtrimet spinale fokusohen në ekstensionin dhe rotacionin e shpinës. Pëpjekjet dhe impenjimi personal i të sëmurit përbëjnë çelësin e suksesit të ardhshëm, dhe është

shumë e rëndësishme që ai të inkorporoj një program ushtrimor ditor në rutinën normale të jetës. Ushtrimet duhen realizuar rregullisht gjatë gjithë jetës

Një studim review në Cochrane tregoi se fizioterapia e mbikëqyrur në grup ka më shumë vlerë se ushtrimet në shtëpi, ndërsa realizimi i një programi ushtrimor në shtëpi është më i dobishëm se mungesa e plotë e ushtrimit. U konkludua gjithashtu që terapia e kombinuar llixha-ushtrime në klinikë, e ndjekur me fizioterapia javore e supervizuar në grup jashtë klinike është më efektive se vetëm fizioterapia javore në grup²⁷⁶.

Shtirja në pronacion për 15 deri në 30 minuta, një here ose disa herë në ditë është me vlerë për të kundërbalancuar tendencën për krijim kifoze, e cila përkeqësohet nga dhimbja dhe lodhja si dhe nga kontrakturat fleksive të artikulacioneve koksofemorale; pacientëve iu rekomandohet të flenë në pozicion supin në dyshek të fortë me jastek të vogël mbështetës²²⁷.

Edukimi i pacientit përbën një pjesë të rëndësishme të terapisë jo farmakologjike dhe duhet të përfshijë informacionet rreth patogjenezës, manifestimeve klinike, dhe dekursit të sëmundjes. Pacienteve duhet tu ofrohen gjithashtu informacione për fizioterapinë (përfshi këtu këshillat për ruajtjen e posturës), mënyrën se si duhet ta përballoj sëmundjen dhe këshillim në pasojat socioekonomike të SA²⁶⁹.

Disa nga variabellet që flasin për prani të sëmundjes së rëndë janë prania e : ERS > 30 mm/h, artriti i artikulacioneve koksofemorale, prania e kufizimeve të shtyllës kurrizore, efikasiteti i ulët i preparateve anti inflamatorë jo steroid (AIJS), gjishtave në formë salçiqesh, oligoartritis dhe shfaqje e simptomave para moshës 16 vjeç²⁹².

VLERËSIMI I SA ; INDEKSET E PËRBËRË.

Grupi thelbësor (core set) i ASAS, përmban vetëm mono variabla (variabla individual). Megjithatë, vitet e fundit janë krijuar disa instrumente të kombinuar, për vlerësimin e aspekteve të ndryshme të procesit të sëmundjes.

BASDAI²⁸² është një test/instrument i validuar për vlerësimin e shenjave dhe simptomave të aktivitetit të sëmundjes. Indeksi është krijuar në Bath, Angli dhe shërben për të vlerësuar: dhimbjen axiale, lodhjen, dhimbjen periferike, ënjtjen, dhimbjen entesale, dhe ngurtësimin mëngjesor (kohëzgjatja dhe ashpërsia). Të gjitha këto të dhëna shënohen në shkallë matëse (VAS në variantin origjinal), dhe mesatarja e pyetjeve përbën rezultatin përfundimtar; BASDAI është një instrument i vetë-administrueshëm, i cili mund të plotësohet shumë shpejt.

BASDAI është i lehtë për tu përdorur sepse përmban vetëm gjashtë pyetje. Kontrollon prania e dhimbjes në tre zona: dhimbja e mesit, në qafë ose në artikulacionin koksofemoral. Në këtë instrument përfshihen gjithashtu niveli i përgjithshëm i dhimbjes dhe ënjtjes në artikulacionet e tjera dhe niveli i përgjithshëm i diskonfortit të entesave që mund të jenë të ndjeshme në prekje a presion. Për të vlerësuar ngurtësimin spinal përdoren dy komponentë: niveli i përgjithshëm i

ngurtësimin mëngjesor nga koha e zgjimit dhe zgjatja e ngurtësimin mëngjesor, të përcaktuar në një shkallë matëse nga 0-2 orë, të shënuar çdo çerek ore.

Vlerat e BASDAI variojnë nga 0 në 10 dhe vlerat e larta tregojnë prani të sëmundjes më të rëndë. BASDAI ≥ 4 konsiderohet vlera kufi përtej së cilës sëmundja mund të konsiderohet **AKTIVE**, një ndryshim i më shumë se të paktën 50% në vlerat e BASDAI konsiderohet zakonisht se reflekton përmirësime të konsiderueshme klinike²⁹³.

Kohët e fundit është propozuar dhe një indeks tjetër i përbërë i cili përmban disa pyetje nga BASDAI dhe markuesit biologjik të inflamacionit (CRP dhe ERS). Instrumenti për vlerësimin e aktivitetit të sëmundjes SA - (ASDAS) është validuar dhe ka rezultuar i besueshëm, diskriminativ dhe i ndjeshëm. Vlerat e ASDAS ≤ 1.3 tregojnë prani sëmundjeje jo aktive, 1.3-2.0 të moderuar, 2.1-3.5 të lartë dhe ≥ 3.5 shumë të lartë. Kemi përmirësime klinike të rëndësishme për ASDAS ≥ 1.1 dhe përmirësime madhore nëse ASDAS ≥ 2.0 . www.asas-group.org

Megjithatë, BASDAI (www.asas-group.org) është ende instrumenti standard për matjen e aktivitetit të sëmundjes në të sëmurët me SpA.

Instrumentet e mësipërm për : matjen e aktivitetit të sëmundjes :BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, së bashku me indekset për matjen e statusit funksional : BAS-G, BASFI; indeksin e statusit metrologjik : BASMI, indiktorët e inflamacionit : ERS dhe CRP, si dhe ekzaminimi imazherik ndihmojnë në vlerësimin e statusit të sëmundjes së pacientit dhe janë përdorur gjerësisht në studime dhe studime klinike eksperimentale (clinical trials).

CILËSIA E JETËS

Cilësia e jetës (QOL) është një koncept i gjere multidimensional që përfshin zakonisht vlerësimin subjektiv të aspekteve negative dhe pozitive të jetës. Matja e saj është e vështirë sepse të gjitha disiplinat akademike, individët dhe grupet e ndryshme e përcaktojnë cilësinë e jetës atë në mënyrë të ndryshme.

Nuk ka konsensus në lidhje me përkufizimin e Cilësisë së Jetës. Fayers dhe Machin sugjerojnë se në përgjithësi individët e vendeve perëndimore kanë koncept të ngjashëm për cilësinë e jetës dhe për ta ajo lidhet përgjithësisht me arritjen e lumturisë dhe kënaqësisë në jetë (Fayers dhe Machin 2007).

Kjo nënkupton, që cilësia e jetës do të jetë gjithmonë e lidhur me situatën e gjykuar nga individët në përshtatje me mjedisin ku ata jetojnë. Cilësia e jetës dhe lidhja e saj me shëndetin janë përmendur për herë të parë në një dokument të Aristotelit – i cili në veprën e tij Etika Nicomacheane i referohet harmonisë të së jetuarit mirë, si një ndjenjë lumturie, e cila vlerësohet nga individët në varësi të momentit në të cilën ata janë. Për të kur je i sëmurë kjo lloj lumturie arrihet kur shëroresh dhe kur je i varfër ajo arrihet përmes pasurimit. (Aristotles 1999). Pra edhe pse koncepti i shëndetit duket të jetë pjesë e bashkëngjitur e cilësisë së jetës, kur duam ta përmendim specifikisht duke u larguar nga koncepti i cilësisë së jetës që përdoret për të

përcaktuar nivelin zhvillimor të popullatës – shumë pak ndryshime ka pasur nga përcaktimi fillestar i Aristotelit²⁹⁴.

Subjekti i cilësisë së jetës i lidhur shëndetin me u përmend për herë të parë në mesin e shekullit XX. Në vitin 1946 Organizata Botërore e Shëndetit (WHO) adoptoi përcaktimin e mëposhtëm për shëndetin sipas së cilit shëndeti është në total një gjendje mirëqenie të plotë fizike, mendore dhe sociale dhe jo vetëm mungesa e sëmundjes ose gjymtimit²⁹⁵. Ky përcaktim u azhurnuar në vitin 1986, në Kartën e Otavës për Promovimin e Shëndetit të WHO, ku theksohet se shëndeti është burim për të jetuar përditshmërinë, dhe jo objektivi i jetës dhe se shëndeti është një koncept pozitiv i cili përmbledh të gjitha burimet sociale dhe personale si dhe kapacitetet fizike.

Duke qenë që shëndeti është në shume aspekte një koncept abstrakt, nuk është e lehtë ta vlerësosh atë në mënyrë direkte – për ta realizuar këtë gjë përdoren indikatorë indirekt si përgjigjet për pyetje të ndryshme ose observimet klinike. Cilësia e jetës është një term përshkruar, që i referohet mirëqenies fizike dhe sociale të njerëzve dhe aftësisë së tyre për të përmbushur detyrat normale të të jetuarit, ndërsa cilësia e jetesës e lidhur me shëndetin (HRQoL) vlerëson impaktin e mjekimeve dhe proceseve të sëmundjes në këto aspekte gjithëpërfshirëse të jetës së njeriut²⁹⁶.

Në përgjithësi ka dy grupe instrumentesh për të matur cilësinë e jetesës së lidhur me shëndetin : instrumentet xhenerikë të cilat mund të përdoren në individë me probleme të ndryshme nga njëri tjetri dhe instrumentet specifike që mund të përdoren vetëm tek pacientët me një sëmundje specifike.

Instrumentet xhenerikë kanë avantazh në faktin se të dhënat nga persona me probleme (sëmundje) të ndryshme mund të krahasohen me njëri tjetrin. Fakti që shumë pyetje nuk janë të aplikueshme direkt për kategorinë e pacientëve në studim përbën disavantazh. Pyetësorët specifik për sëmundjen, nga ana tjetër, janë shumë të pëlqyer nga pacientët, por rezultatet e tyre nuk mund të krahasohen direkt me rezultatet që merren për sëmundje të tjera dhe popullatën normale. Disa nga instrumentet më të njohur për matjen e cilësisë së jetesës janë: formulari SF-36 dhe SF-12, Shkalla e cilësisë së mirëqenies dhe Profilit të impaktit të sëmundjes.

Një sërë instrumentesh xhenerik janë përdorur gjithashtu në pacientët me SA. Këtu përfshihet instrumenti WHODAS II, i WHO dhe instrumenti SF-36^{297,298}.

SF-36 është një pyetësor me 36 pyetje, nga i cili dalin vlerat e 8 komponentëve të shëndetit funksional dhe mirëqenies, si dhe dy vlera përmbledhëse. SF-36 është një instrument xhenerik, ndryshe nga instrumentet e tjerë që targetojnë grupe specifike moshe, sëmundjeje ose trajtimi²⁹⁹. Ky pyetësor vlerëson tetë komponentë (koncepte) te veçantë: funksionin fizik (PF), kufizimet e rolit si rezultat i shëndetit fizik (RP) dhimbjen trupore (BP), perceptimin e përgjithshëm të shëndetit (GH), vitalitetin (VT) funksionin social (SF), kufizimet e rolit si rezultat i problemeve emocionale (RE) dhe shëndetin mendor te përgjithshëm (MH). Nga këto 8 komponentë dalin dy vlera përmbledhëse, një që mat shëndetin fizik (PCS) dhe një që mat atë mendor (MCS).

SF-12 është instrument gjenerik që mat komponentët shëndetësor në grupe të ndryshme pa dallim moshe, sëmundjeje dhe medikamentesh të marra. Pyetësori është

i kuptueshëm, i plotë nga pikëpamja psikometrike, i besueshëm dhe prodhon vlera që janë të krahasueshme për nga saktësia me SF-36. SF-12 analizon tetë konceptet e paraqitura zakonisht në pyetësorët e shëndetit: funksionin fizik, roli funksional i lidhur me gjendjen fizike, dhimbjen trupore, shëndetin e përgjithshëm, vitalitetin, funksionin social, roli funksional të lidhur me gjendjen emocionale, dhe shëndetin mendor. Ky pyetësor ka gjithashtu dy komponentë përmbledhës, një fizik (PCS) dhe një mendor (MCS). Çdo pyetje vlerësohet në një shkallë matëse me pesë nivele Likert. Vlerat e larta të SF-12 flasin për funksion më të mire.

Të tetë indekset e pyetësorit dhe 2 komponentët përmbledhës merren duke vendosur të gjitha përgjigjet e pyetjeve në një program të specializuar- të normalizuar.

Në këtë sistem të normalizuar, popullata referente është popullata e përgjithshme e US, komponentët individualë dhe komponentët përmbledhës kanë një mesatare me vlerë 50 dhe deviacion standard 10; vlerat më të mëdha se 50 paraqesin status shëndetësor mbi mesataren ndërsa vlerat nën 40 funksionojnë në një nivel më të ulët se ai i 84% (më pak se 1 deviacion standard) i popullatës së përgjithshme të US^{299,300}.

Instrumenti specifik për sëmundjen, më i studiuar në SA është pyetësori ASQoL, i cili përbëhet nga 18 pyetje të cilat kërkojnë përgjigje dikotomike (po/jo); ky pyetësor është i besueshëm dhe me vlefshmëri (validitet) për matjen e cilësisë së jetesës tek të sëmurët me SA.

Pyetësori ASQoL u krijua në vitin 2003 në mungesë të instrumenteve specifik për matjen e cilësisë së jetesës³⁰¹. Ai u pranua shpejt si instrument matës i efikasitetit të strategjive të reja terapeutike në pacientët me SA dhe për identifikimin e statusit të tyre shëndetësor.

ASQoL pëlqehet nga pacientët, është sensitiv ndaj ndryshimeve me kalimim e kohës dhe praktik – plotësohet për 5 minuta. Çdo pyetje në ASQoL vlerësohet me “1” ose “0”. Pyetjet pohuese vlerësohen me “1” dhe tregojnë praninë e QoL (cilësi jete) të dëmtuar. Të gjitha pyetjet përmbledhen për të dhënë një indeks total. Vlerat e ASQoL variojnë nga 0 - QoL e mirë në 18 - QoL e dobët.

STATUSI PSIKOLOGJIK

Çrregullimet psikologjike, përfshi këtu praninë e simptomave depresive dhe të ankthit janë raportuar shpesh tek pacientët me dëmtime të ndryshme reumatizmale. Statusi psikologjik është konsideruar me rëndësi në vlerësimin e përgjithshëm të pacientëve, dhe prevalenca e depresionit në SA është raportuar të variojë nga 20% në 55.5%^{303,304}.

Pyetësori HADS përdoret për të matur statusin psikologjik të pacientëve dhe studimet kanë treguar që ai është një instrument i besueshëm dhe valid për vlerësimin dëmtimeve emocionale në popullatat mjekesore³⁰⁵. HADS është një pyetësor i shkurtër por mund të zbuloj simptomatikën e ankthit dhe depresionit në mënyrë të ngjashme me instrumentat klinik më kompleks.

HADS përmban 7 elementë, që vlerësojnë aspektet konjitive dhe emocionale të depresionit (HADS - D) dhe 7 elementë që fokusohen në aspektet emocionale të ankthit (HADS- A). Në pyetësor nuk përfshihen elementët somatik që kanë lidhje me çrregullimet emocionale dhe fizike. HADS u krijuar për pacientët e përgjithëshëm mjekësor nga moshat 16 në 65.

Ai është përdorur gjerësisht në pacientët psikiatrik dhe me probleme shëndetësore, si dhe për popullatën e përgjithëshme, studentët, individët pa sëmundje dhe personat me çrregullime mjekësore kronike. HADS përdor shkallë Likert me 4 nivele dhe vlerat e mundëshme variojnë nga 0 në 3, ku vlerat e larta tregojnë praninë e dëmtimeve më të rënda.

Autorët rekomandojnë që vlerat nga 0 në 7 të konsiderohen me mungesë dëmtimi, 8 deri në 10 të konsiderohen si raste me dëmtim të mundëshëm dhe vlerat nga 11 në 21 të konsiderohen si raste probablisht të sëmurë.

HADS nuk është mjet diagnostik dhe është një parashikues i dobët për diagnostikimin specifik (Silverstone, 1994). Pyetësori është projektuar për të identifikuar "rastet" e mundshme me ankth apo depresioni, sensitiviteti dhe specificiteti mesatare janë > 0.80 çka është e ngjashme me atë të mjeteve të tjera të vetë-vlerësuese identifikuese³⁰⁵.

HADS është krijuar nga Zigmond dhe Snaith, qëndrueshmëria e brendshme e reflektuar në vlerat e koeficientit Cronbach varion nga 0.78 në 0.93 për HADS - A dhe nga 0.82 në 0.90 për HADS - D. Janë gjetur korrelacione të forta test-retest ($r = 0.80$) për periudha kohore 2 javore; këto vlera ulen gradualisht me kalimin e kohës në 0.73 - 0.76 pas 2 deri në 6 javë, dhe 0.70 për > 6 javë³⁰².

Instrumenti është përdorur gjerësisht në popullata pacientësh të ndryshëm si (pacientë me dëmtime traumatike të trurit, kancer, çrregullime kardiake, hepatit, diabet mellitus, epilepsi, dëmtime intelektuale, ishemi cerebrale, dhimbje kronike, sëmundje kronike obstruktive pulmonare, sëmundje Parkinson, amputacione, dëmtimime të shtyllës kurrizore, dhe disa sëmundjet reumatizmale).

STUDIMI PRAKTIK



METODOLOGJIA E STUDIMIT

Përshkrim

Spondiliti Ankilozant është një sëmundje kronike, autoinflamatore reumatizmale, e cila prek zakonisht artkulacionet sakroiliake, shtyllën kurrizore dhe më pak artkulacionet periferike dhe organet e trupit. Raporti meshkuj femra është afërsisht 3:1 dhe sëmundja fillon zakonisht në fund të adoleshencës dhe vitet e para të moshës madhore. Patologjia mund të shoqërohet me krijimin e kufizimeve funksionale të theksuara jo vetëm për shkak të çrregullimeve kryesore spinale por edhe si rezultat i pranisë së manifestimeve ekstraspinale të SA si : artriti periferik, manifestimet kardiake, neurologjike, sëmundja inflamatore e zorrës dhe uveitit. Shfaqet klinike të SA janë të njohura, por impakti i sëmundjes në nocionin subjektiv të cilësisë së jetesë së lidhur me shëndetin, është studiuar relativisht rrallë. Rezultatet e këtyre studimeve kanë treguar se shenjat klinike dhe avancimi i patologjisë çojnë në krijimin e kufizimeve funksionale dhe dëmtimeve në cilësinë e jetesës të lidhura me shëndetin (HRQoL) të pacientëve.

Ky punim ka për qëllim të vlerësoj ngarkesën e sëmundjes tek pacientët me SA. Kjo është realizuar përmes përcaktimit të aktivitetit të sëmundjes, nivelit të përgjithshëm funksional dhe gjëndjes shëndetësore të pacientëve si dhe përmes matjes së cilësisë së jetës të lidhur me shëndetin të sëmurëve me sëmundje aktive. Për të matur HRQoL u përdorën instrumentat xhenerike SF-36 dhe specifike ASQoL. Cilësia e jetës së pacientëve u krahasua me atë të individëve kontroll të shëndetshëm.

Pacientët dhe metodat

Ky është një punim që përmban dy studime : 1) një studim observues me element të design-it të tërthortë (cross sectional), objektivi i së cilit është vlerësimi i nivelit aktual të sëmundjes aktive në pacientët me SA, përcaktimi i korrelacioneve ndërmjet sëmundjes aktive, cilësisë së jetës dhe nivelit të ankthit tek pacientët si dhe identifikimi i prevalencës së çrregullimeve kardiovaskulare dhe oftalmologjike 2) studimi i dytë është i tipit rast-kontroll (case control) që ka si objektivi krahasimin e cilësisë së jetës të pacientëve me SA me atë të individëve të shëndetshëm kontroll. Në këto studime morrën pjesë 110 pacientë (n=110, 100% pjesëmarrje) me Spondilit Ankilozant, të rekrutuar nga qendrat shëndetësore të rrethit Tiranë dhe QSUT, dhe 110 individë kontroll me moshë, gjini dhe nivel edukimi që përputhej me atë të pacientëve.

Pacientët u diagnostikuan me SA nëse plotesonin kriteret e modifikuara të New York, sipas të cilave një pacient ka SA nëse plotëson një kriter radiologjik : sakroileit bilateral \geq grada 2 ose sacroileit unilateral grada 3 ose 4 , dhe të paktën një kriter klinik : dhimbje mesi dhe ngurtësim, që zgjat të paktën 3 muaj, përmirësohet me

ushtrime dhe jo nga qetësia, kufizim të lëvizjes lumbare spinale në planin sagital (anash) dhe frontal (para dhe mbrapa) ose kufizim të hapjes së kraharorit në krahasim me vlerat normale për moshën dhe gjininë.

Për të matur karakteristikat specifike të sëmundjes, manifestime klinike dhe cilësinë e jetës u përdorën instrumentat e mëposhtëm.

BASDAI – një instrument i raportuar nga pacienti për përcaktimin e aktivitetit të SA. Indeksi përdor shkallë matëse VAS 10-cm horizontale për të kuantifikuar lodhjen, dhimbjen e artikulacioneve spinale dhe periferike, ndjeshmërinë e lokalizuar, dhe ngurtësimin mëngjezor të pacientëve me SA. Vlerat finale të BASDAI variojnë nga 0 në 10. Sa më të ulta të jenë vlerat përfundimtare individuale aq më i lartë është aktiviteti i sëmundjes³⁰⁷.

BASFI³⁰⁶ – ky indeks përdoret për të vlerësuar funksionin dhe përmban 10 pyetje rreth funksionimit ditor. Vlerësimi bëhet në VAS 10 cm që reflektojnë statusin e muajit të kaluar. Mesatarja e këtyre 10 shkallëve matëse është një vlerë përmbledhëse kur shifra “10” tregon prani funksioni shumë të dëmtuar.

BASG – përbëhet nga dy pyetje mbi impaktin e SA në mirëqënien e përgjithëshme të pacientit me SA javën e kaluar dhe në 6 muajt e kaluar. Mirëqënia e përgjithëshme e pacientit, dhe dhimbja spinale maten në një shkallë vizuale analoge dhe vlerat totale përfundimtare variojnë nga 0 (shumë e mirë) në 10 (e keqe). Vlerat e larta flasin për impakt më të madh të sëmundjes në mirëqënien e pacientit.

ASQoL – është një instrument matës specifik i cili ka për qëllim të vlerësoj HRQoL në pacientët me SA³⁰⁹. Ky pyetësor u krijuar në përputhje me një model, i cili postulon se cilësia e jetës fitohet nga aftësia e individëve për të plotësuar nevojat e tyre dhe instrumenti final përmban 18 pyetje me përgjigje po/jo mbi impaktin aktual të SA. Rezultatet përfundimtare variojnë nga 0 në 18 dhe rezultatet më të ultat paraqesin cilësi më të mirë jetese specifike për SA. Studimet e fundit kanë treguar që ASQoL është indeks i plotë nga pikëpamja psikometrike dhe me reagueshmëri për vlerësimin e cilësisë së jetës të lidhur me sëmundjen në pacientët me SA. Diferencat me një ose dy pikë janë klinikisht të rëndësishme^{309,310,311}.

SF-36 është një instrument xhenerik që ofron infomacione për tetë komponentë të ndryshëm të shëndetit subjektiv, përmban 36 elementë të organizuar në tetë shkallë, që analizojnë komponentët/dimensionet e mëposhtme: funksionimin fizik (PF), kufizimet e rolit si rezultat i funksionimit fizik (RF), dhimbjen trupore (BP), shëndetin e përgjithshëm (GH), shëndetin mendor (MH), kufizimet e rolit si rezultat i shëndetit mendor (RE), funksionin social (SF) dhe vitalitetin (VT). Një element tjetër i takon transicionit shëndetësor³¹³. Vlerat e pyetësorit u koduan dhe rikalibruan në përputhje me rekomandimet standarte dhe elementët u mblodhën dhe transformuan në 8 shkallë me vlera nga 0–100 (vlera 0 = shëndeti më i keq, vlera 100 = shëndeti më i mirë)³¹³, për të reduktuar numrin e krahasimeve statistike në bazë të nënshkallëve të vecanta u mat përmbledhja e komponentit fizik (PCS) dhe ajo e komponentit mendor (MCS)³¹² në përputhje me algoritmet e publikuara. Vlerat e PCS dhe MCS variojnë nga 0–100; më të lartat tregojnë prani të shëndetit më të mirë. Shkallët dhe komponentët përmbledhës variojnë nga 0 në 100, dhe vlerat më të ulta tregojnë prani statusi

shëndetësor të përkeqësuar. Komponentët përmbledhes, të përcaktuar sipas algoritmeve standart të prodhuesit (Ware et al, 1994) janë përdorur në këtë studim.

Pyetësi **HADS** u përdor për të vlerësuar depresionin dhe ankthin e pacientëve. Ky formular u krijua nga Zigmond dhe Snaith³¹⁴ dhe u përdor si indeks që mat dhe depresionin (HADS-D) dhe ankthin (HADS-A); HADS përmban 14 elementë dhe përbëhet nga shkallë të tipit Likert - 7 prej elementëve vlerësojnë simptomat depresive dhe 7 të tjerë simptomat e ankthit. Vlerat rezultante të pyetësorit variojnë nga 0 (mungesë çrregullimi) dhe 3 (çrregullim maksimal); vlerat më të larta reflektojnë nivel më të lartë depresioni dhe ankthi. HADS mund të përdoret në mënyre efektive për të identifikuar proceset konjitive pavarësisht simptomave somatike të lidhura me ankthin ose depresionin në popullatën e përgjithëshme, pyetësi aplikohet lehtë në praktikën e përditëshme dhe plotësohet brenda disa minutash³¹⁵.

Ekzaminimet ekokardiografike dhe elektrokardiografike të pacientëve u realizuan nga kardiologë të trajnuar. Blloku i gradës së parë u përcaktua si zgjatje e intervalit PR (PQ) >200 ms në ECG; diagnoza e bllokut të degës së djathtë (RBBB) u përcaktua në prani të QRS > 120 ms, zgjatje të defleksionit intrinsikoid > 0.03 në lidhjet prekordiale (V1-V2), dhe ndryshimeve tipike të valëve R,S dhe T në lidhjet e ECG, hemibloku anterior i majtë u përcaktur si deviacion i majtë i aksit QRS ndërmjet gradëve -30 dhe -90 dhe shfaqes tipike të ECG. Ekzaminimi ekokardiografik u aplikua për të bërë diagnostikimin e sëmundjeve të valvulave. U mat presioni i gjakut dhe frekuenca kardiake e pacientëve

Për diagnostikimin e uveitit u ekzaminuan shenjat e mëposhtme klinike (dhimbja, fotofobia, turbullime të shikimit), ekzaminimi me llampë-slit i dhomës anteriore, i cili përfshin observimin me zmadhim të lartë të aqueozit ndërsa aplikohet një rreze drite në drejtim oblik, pas adaptimit relativ me errësirën. Gradimi i reaksionit celuar në dhomën e përparme ndihmon në vlerësimin e rëndesës së uveitit anterior.

U përdor metoda Westergren mm/h, për matjen e ERS të pacientëve të këtij grupi.

U mblodhën të dhënat e mëposhtme: moshja, gjinia, zgjatja e sëmundjes, prania e HLA-B27 pozitive, zgjatja e ngurtësimit mëngjezor dhe manifestimet ekstra artikulare. U mat BASDAI, BASFI, BASG, HADS-A, HADS-D, HADS-D, SF-36 dhe ASQol për pacientët dhe u vlerësua aktiviteti i sëmundjes. Sëmundja u konsiderua aktive kur BASDAI ishte më i madh se 4. Komponentët përmbledhës fizik dhe mendor të pyetësorit SF-36 u krahasuan me personat e shëndetshëm kontroll.

Analiza statistikore

Analiza statistikore u realizua me ndihmën e Programit Statistikor për Shkencat Sociale (SPSS 20.0; IBM, Armonk, NY). t-test u përdor për të ekzaminuar diferencat ndërmjet mesatareve të grupit për variablet me shpërndarje normale, testi i rankut Mann-Whitney U u përdor për ekzaminimin e të dhënave me shpërndarje jo normale. Testi Kolmogorov-Smirnov dhe Shapiro-Wilk u përdorën për të vlerësuar normalitetin e të dhënave. Për testin Shapiro-Wilk niveli i alphas i caktuar ishte 0.05. Pjesa më e madhe e variableve kishin shpërndarje normale. Testi Chi square dhe Fischer u përdorën për të parë marrëdhënien e variablave kategorikë. Korrelacioni Pearson dhe Spearman u përdorën për të vlerësuar marrëdhëniet. Për variablet

kuantitative u paraqitën mesataret dhe deviacioni standard dhe frekuencat për ato kualitative. Regresioni linear u përdor për të kuantifikuar marrëdhëniet dhe regresioni logjistik për të parashikuar faktorët independent të riskut.

Rezultatet

Ky ishte një grup me 110 pacientë (n=110, 100% pjesëmarrje), 90 meshkuj dhe 20 femra. Moshë mesatare e pacientëve ishte (42.23 ± 9.93) dhe kohëzgjatja e sëmundjes (12.22 ± 5.63). Në tabelën 10 paraqiten të dhënat demografike dhe disa karakteristika klinike të popullatës në studim.

Tabela 10. Karakteristika klinike dhe demografike të pacientëve

	Mesatarja	Maksimumi	Minimumi	Deviacioni standard	Range	Numri
MOSHA	42.24	65.00	20.00	9.93	45.00	
GJINIA						
MESHKUIJ						90
FEMRA						20
ZGJATJA E SËMUNDJES	12.23	26.00	2.00	5.63	24.00	
ESR	25.15	54.00	5.00	10.49	49.00	
BASDAI	4.97	9.30	1.00	1.74	8.30	
BASFI	4.46	8.80	1.00	1.75	7.80	
BAS-G	5.66	10.00	1.00	2.28	9.00	

Në këtë grup kishte më shumë meshkuj: 81.8% krahasuar me 18.2% femra. Në fig. 9 dhe 10 paraqitet shpërndarja e variablit moshë ($p=0.267$) dhe variablit ERS ($p=0.031$).

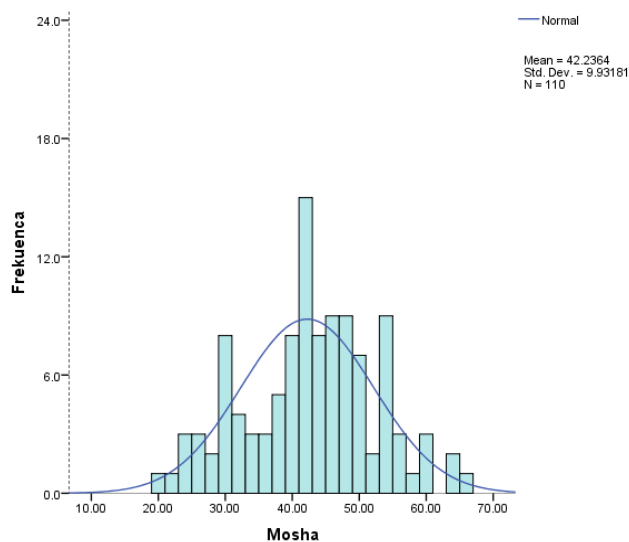


Fig.9 Shpërndarja e variablit Moshë

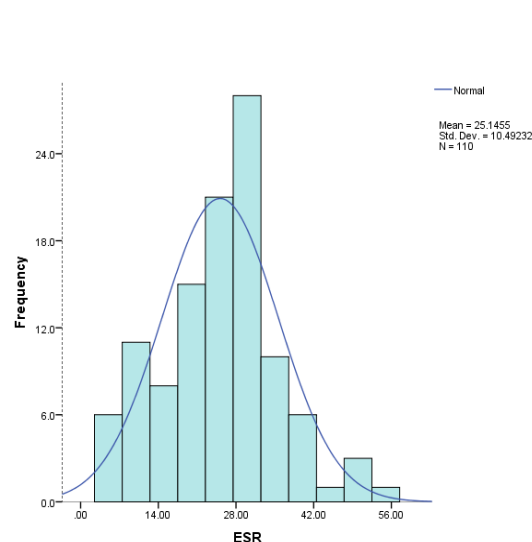


Fig. 10 Shpërndarja e variablit ERS

Pacientët bënë pjesë në grupe të ndryshme moshore dhe kishin nivel të ndryshëm arsimimi. 37.3% e pacientëve ishin nën moshën 40 vjeç, 62.7% të pacientëve ishin mbi moshën 40 vjeç. Graf. 1 e tab.12 paraqesin shpërndarjen e grupeve moshore sipas gjinisë.

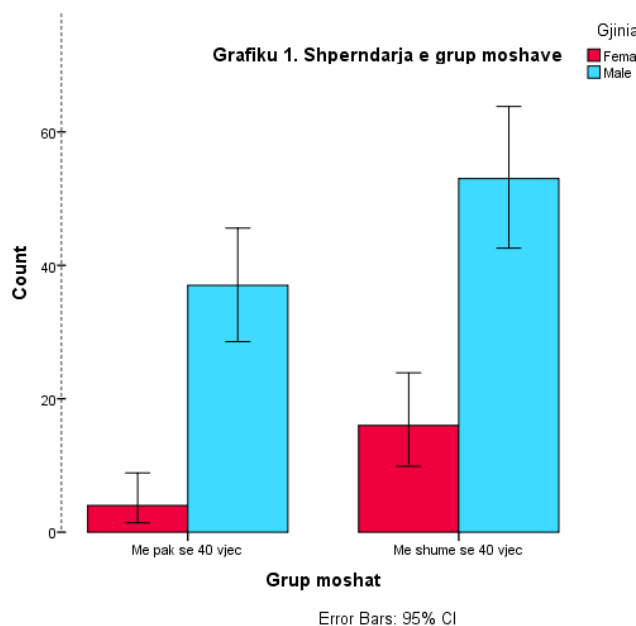


Tabela 12. Grupet moshore sipas gjinisë

	Gjinia		Totali
	Meshkuj	Femra	
Grupet moshore			
Më pak se 40 vjec	37	4	41
Më shumë se 40 vjeç	53	16	69
Totali	90	20	110

Nuk ka diferencë statistikisht të rëndësishme ndërmjet meshkujve dhe femrave të grupeve të ndryshme moshore ($\chi^2=3.12$, $p=0.077$). Tabela 11 paraqet nivelin e arsimimit të pacientëve, sa ushtrohen dhe informacion për punësimin e tyre .

Tabela 11. Karakteristika të pacientëve

Karakteristika	Numri	Përqindja	
Grupet moshore	Më pak se 40 vjeç	41	37.3
	Më shumë se 40 vjeç	69	62.7
Niveli i arsimimit	Më pak se 13 vjet arsim	97	88.2
	Më shumë se 13 vjet arsim	13	11.8
Punësimi	I punësuar	72	65.5
	I papunësuar	38	34.5
Ushtrimet	Ushtrohet	75	68.2
	Nuk ushtrohet	35	31.8

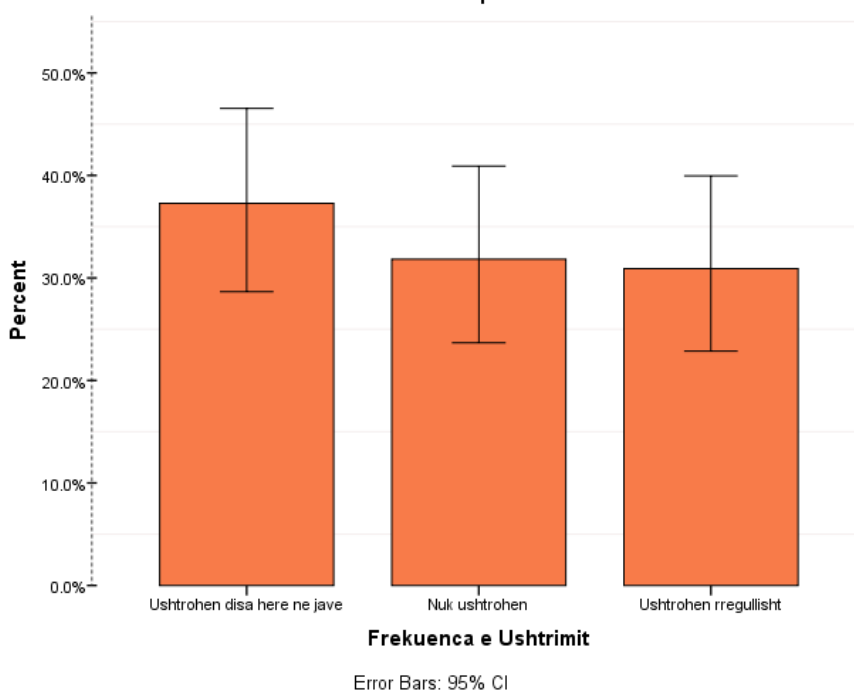
31.8% të pacientëve nuk bënin fare ushtrime fizike ose ushtroheshin vetëm në sasi minimale gjatë javës (< 2 herë në javë), këta pacientë u përfshinë të gjithë në grupin që nuk ushtrohet. Pjesa tjetër e pacientëve ushtroheshin disa herë në javë (>2 herë) dhe rregullisht. Tabela 13 dhe grafiku 2 tregojnë frekuencën e ushtrimit të pacientëve. Tipat e ushtrimeve variojnë nga: ecja në këmbë, ecja me biçiklete, not, ushtrime për kurrizin dhe aerobi e lehtë.

Tabela 13. Ushtrimi i pacientëve

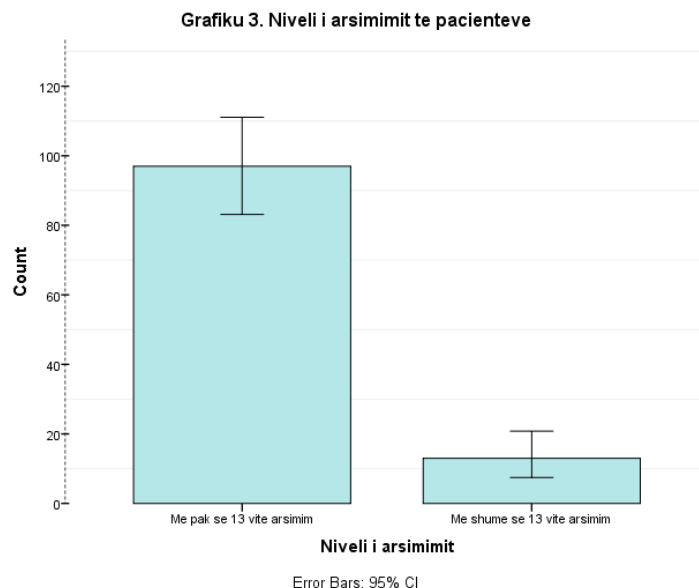
	Frekuenca	Përqindja	Përqindja valide
Ushtrohen disa herë ne javë	41	37.3	37.3
Ushtrohen në mënyrë të rregullt	34	30.9	30.9
Nuk ushtrohen	35	31.8	31.8
Totali	110	100.0	100.0

Pjesa më e madhe e pacientëve kishin ndjekur më parë séanca fizioterapie, ishin të informuar për përfitimet shëndetësore që merren nga terapia fizike dhe ishin trajnuar për të realizuar në mënyrë korrekte ushtrimet për forcimin dhe streçingun e muskujve të shpinës. Ndërmjet pacientëve që ushtroheshin vetëm 30.9% ushtroheshin në mënyrë të rregullt (më shumë se 5 herë në javë) ndërsa të tjerët ushtroheshin vetëm disa herë në javë.

Grafiku 2. Ushtrimi i pacientëve

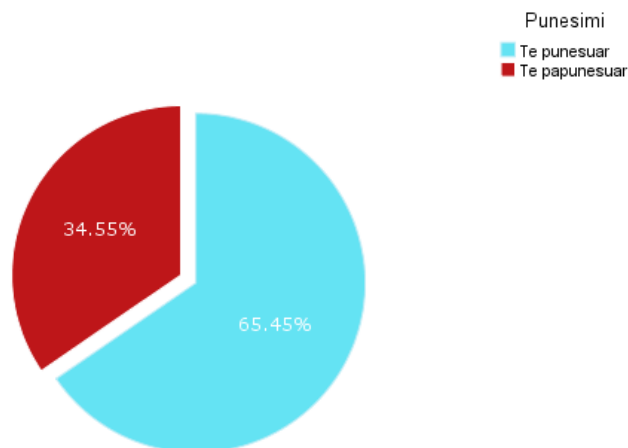


Grafiku 3 tregon nivelin e arsimit të pacientëve dhe grafiku 4 statusin e tyre të punësimit.



34.5 % e pacientëve në këtë grup ishin të papunë dhe 88.2% kishin nën 13 vite arsimim.

Grafiku 4. Statusi i punesimit te pacienteve



82.7 % e pacientëve e kishin HLA-B27 positive dhe 17.3% e kishin HLA-B27 negative – tabela 14. Nuk u vu re diferencë statistikisht e rëndësishme ndërmjet meshkujve dhe femrave me status të ndryshëm HLA-B27 ($\chi^2=0.88$, $p=0.766$)

Tabela 14. Shpërndarja e HLA-B27

	Frekuenca	Përqindja	Përqindja e vlefshme
HLA-B27 pozitive	91	82.7	82.7
E vlefshme HLA-B27 negative	19	17.3	17.3
Totali	110	100.0	100.0

Vlerat e mesatareve të BASDAI (4.97 ± 1.74), BASFI (4.46 ± 1.75) dhe BAS-G (5.66 ± 2.28) janë paraqitur në Grafikon 5. BASDAI korrelohet shumë mirë me BASFI

($r=0.778$ dhe $p < 0.01$) dhe BAS-G ($r=0.739$ dhe $p < 0.01$). Kjo është paraqitur në tabelën 15.

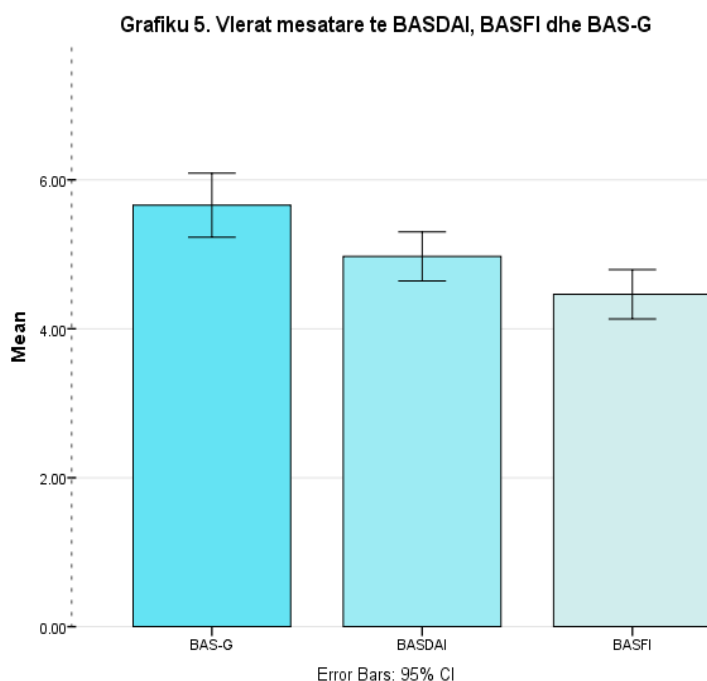


Tabela 15 Korrelacionet e indekseve

Vlerat e r dhe p për			
BASDAI, BASFI	BASDAI	BASFI	
dhe BAS-G			
BASFI	Korrelacioni Pearsonit	.778**	
	Vlera e P	.000	
	N	110	
BAS-G	Korrelacioni Pearsonit	.739**	.598**
	Vlera e P	.000	.000
	N	110	110

74.5% e pacientëve kishin BASDAI ≥ 4 ($n= 82$) dhe 25.5% e pacientëve BASDAI < 4 , tabela 16 tregon shpërndarjen e vlerave të BASDAI për këtë grup pacientësh. Ky është një grup me sëmundje aktive dhe të gjithë pacientët janë trajtuar me AIJS, DMARD-s dhe inhibitorë TNF-alfa, në përputhje me opinionin e ekspertëve dhe rekomandimet internacionale.

Tabela 16 Shpërndarja e pacientëve në bazë të stratifikimit të BASDAI

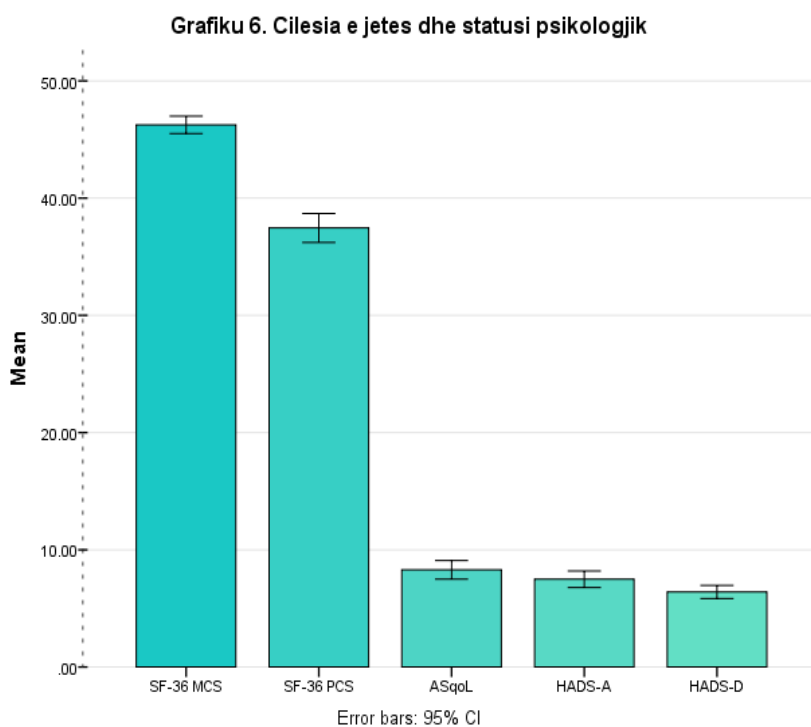
		Frekuenca	Përqindja	Përqindja e vlefshme
	BASDAI ≥ 4	82	74.5	74.5
E vlefshme	BASDAI < 4	28	25.5	25.4
Total		110	100.0	100.0

Cilësia e jetës e lidhur me shëndetin u mat me një instrument xhenerik dhe një specifik: SF36 dhe ASqoL. U mat Përmbledhja e Komponentit Fizik (PCS) dhe Përmbledhja e Komponentit Mendor (MCS) të formularit SF-36. U morën vlerat e HADS-D dhe HADS-A për të vlerësuar depresionin dhe ankthin e pacientëve. Tabela 17 tregon vlerat e kuantifikuara të cilësisë së jetës nga instrumentet e mësipërm dhe të testet e statusit psikologjik.

Tabela 17. Cilësia e jetës dhe statusi psikologjik i pacientëve

	Mesatarja	Maximumi	Minimumi	Deviacioni standard	Range
ASqoL	8.29	17.00	.00	4.23	17.00
SF-36 PCS	37.45	49.80	22.00	6.56	27.30
SF-36 MCS	46.25	55.40	37.10	3.91	18.30
HADS-A	7.49	18.00	.00	3.72	18.00
HADS-D	6.40	14.00	.00	2.99	14.00

Pacientet kanë mesatare ASqoL (8.29 ± 4.23); mesatare të vlerave të komponentit fizik të SF-36 PCS (37.45 ± 6.56); mesatare të komponentit mendor të SF-36 MCS (46.25 ± 3.91), HADS-A (7.49 ± 3.72) dhe HADS-D (6.40 ± 2.99). Grafiku 6 tregon mesataret e variableve të përmendura.



ASqoL korrelojnë shumë mirë (korrelacion i rëndësishëm statistiki) me BASDAI ($r=0.74$, $p<0.01$). Një model regresioni me BASDAI-n variabël independent dhe ASqoL

variabël dipendent, tregoi se në këtë grup pacientësh, aktiviteti i sëmundjes është përgjegjës për $\approx 55\%$ të variabilitetit të cilësisë së jetesës të lidhur me shëndetin, $r^2 = .554$, $p < 0.01$, $b = 1.80$; 95% CI: 1.5-2.1, $p < 0.01$.

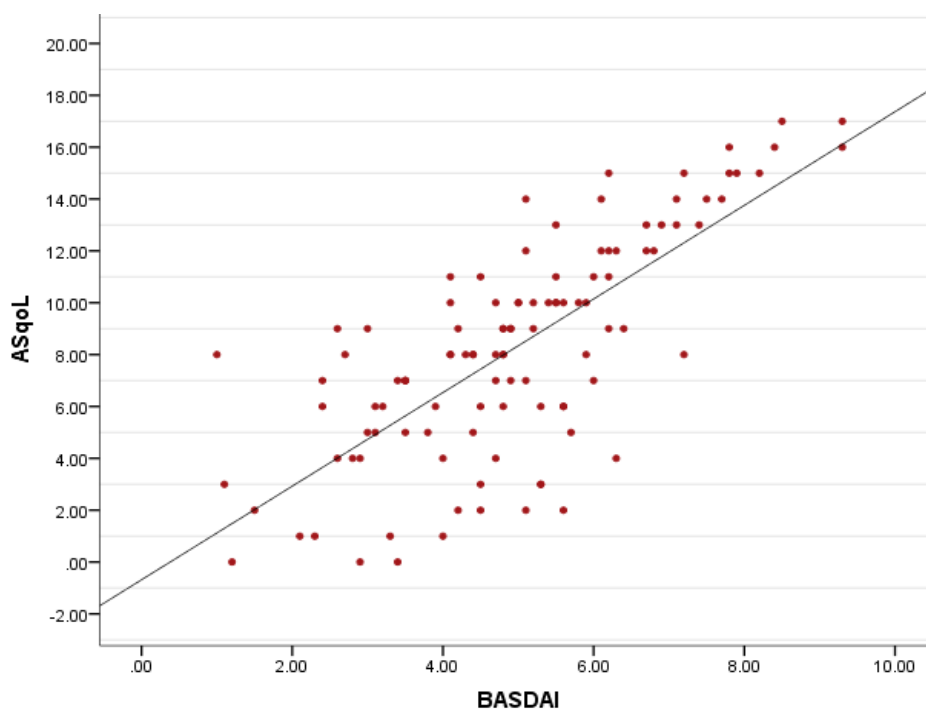


Fig. 11. Scatter plot i Regresionit

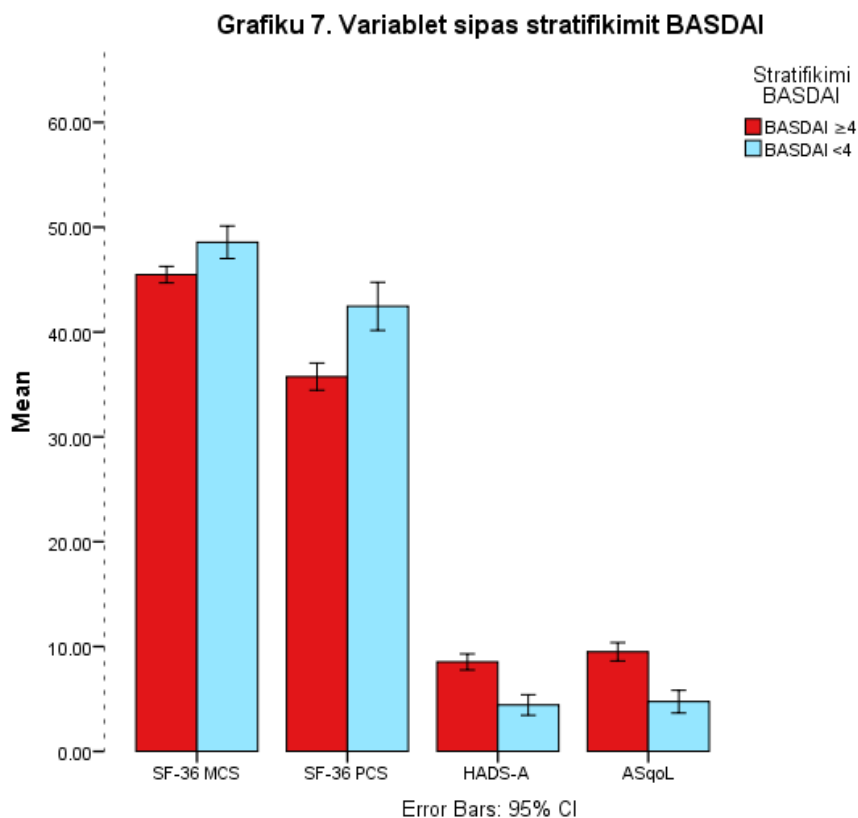
Ka korrelacion të moderuar negativ ndërmjet BASDAI dhe SF-36 PCS ($r = -0.52$, $p < 0.01$) dhe korrelacion të dobët ndërmjet BASDAI dhe SF-36 MCS : $r = -0.27$, $p = 0.004$

Të gjitha variablet e mëposhtme u krahasuan ndërmjet grupit të pacientëve me $BASDAI \geq 4$ dhe grupit me $BASDAI < 4$ dhe u vure prania e ndryshimeve statistikisht të rëndësishme ndërmjet grupeve. Tabela 18 paraqet rezultatet e t test për variablet independentë

Tabela 18. Diferenca ndërmjet parametrave në bazë të stratifikimit të BASDAI

	Stratifikimi i BASDAI	Mesatarja	. Deviacion Std	Vlera e P
BASFI	$BASDAI \geq 4$	4.96	1.60	< 0.001
	$BASDAI < 4$	3.0	1.32	
BAS-G	$BASDAI \geq 4$	6.24	2.02	< 0.001
	$BASDAI < 4$	3.96	2.16	
ASqoL	$BASDAI \geq 4$	9.50	3.96	< 0.001
	$BASDAI < 4$	4.75	2.79	
SF-36 PCS	$BASDAI \geq 4$	35.75	5.88	< 0.001
	$BASDAI < 4$	42.45	5.93	
SF-36 MCS	$BASDAI \geq 4$	45.67	3.53	0.07
	$BASDAI < 4$	47.95	4.51	0.02

Testi i Mann Whitney U përdor për variablin ERS dhe $p = 0.3$, duke treguar mungesë të diferencës statistikisht të rëndësishme ndërmjet dy grupeve me vlera të ndryshme të BASDAI për parametrin klinik ERS.



Të gjithë pacientët me vlera BASDAI ≥ 4 kishin vlera më të larta të mesatares ASqoL, vlera më të ulta të mesatares SF-36 dhe vlera më të larta të mesatares të HADS-A, kjo paraqitet në grafikun 7.

U mat gjithashtu VAS i dhimbjes së pacientëve, dhe vlerat mesatare ishin (47.05 ± 3.72).

U përdorën dy stratifikime të ndryshme për vlerat e HADS. 1) Në rastin e parë u konsiderua që pacientët kishin shenja ankthi dhe depresioni për vlera HADS ≥ 11 dhe u vlerësua aktiviteti i sëmundjes ndërmjet grupeve. Rezultatet e T test për kampione independente treguan se ka diferencë statistikisht të rëndësishme në aktivitetin e sëmundjes ndërmjet grupeve të pacientëve.

Kjo paraqitet në tabelën 19:

Tabela 19. Aktiviteti i sëmundjes në përputhje me stratifikimin e HADS-A dhe HADS-D

Statifikimi i HADS-A	N	Mesatarja	Deviacioni Std.	Vlera P
BASDAI HADS-A ≥ 11	24	6.40	1.86	<0.001

Stratifikimi i HADS-D		N	Mesatarja	Deviacioni Std.	Vlera P
HADS-A<11		86	4.57	1.49	
BASDAI	HADS-D ≥ 11	12	7.75	1.11	<0.001
	HADS-D<11	98	4.63	1.49	

2) Në rastin e dytë u përdorën vlerat e HADS-A ≥ 7 për të përcaktuar ankthin dhe vlerat e HADS-D ≥ 10 për të përcaktuar depresionin. Një model i regresionit logjik binar tregoi se HADS-D (OR=1.32, 95% CI:1.07-1.62, p=0.009) dhe VAS i dhimbjes (OR=2.02, 95% CI:1.54-2.65, p<0.001) janë parashikues independentë për praninë e ankthit në këtë grup pacientësh.

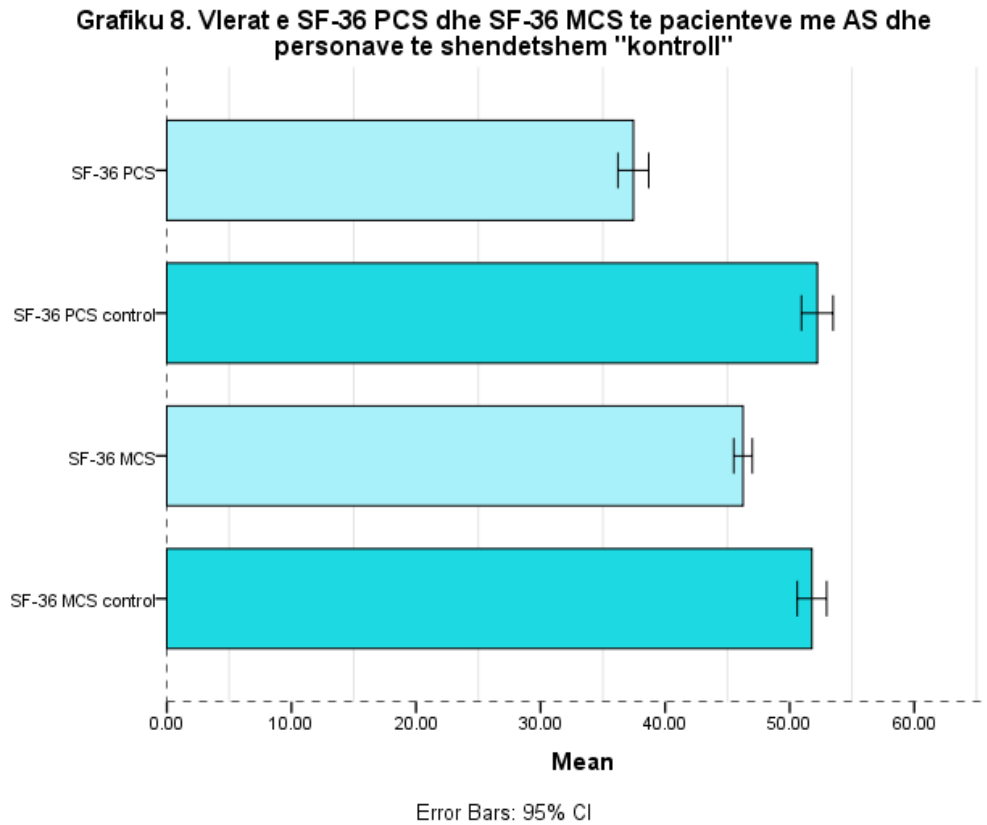
Tabela 20 tregon karakteristikat e grupit të individëve të shëndetshëm kontroll dhe diferencën ndërmjet parametrave me grupin e pacientëve me SA. U përdor: paired t test për të kontrolluar diferencat ndërmjet komponentëve përmbledhës të SF-36 ndërmjet pacientëve dhe individëve kontroll.

U gjetën diferenca statistikisht të rëndësishme ndërmjet variableve.

Tabela 20. Karakteristikat e pacientëve dhe individëve të shëndetshëm kontroll

Karakteristikat	SA (n=110)	Grupi i kontrollit (n=110)	Vlera p
Mosha (mesatarja) DS	42.23±9.31	42.37±9.85	0.43
Pacientët meshkuj(%)	81.8%	79.1%	0.52
SF-36 PCS (mesatarja) DS	37.45±6.56	52.22±6.68	<0.001
SF-36 MCS (mesatarja) DS	46.25±3.91	51.78±6.24	<0.001

Vlerat mesatare të SF-36 PCS dhe SF- 36 MCS janë më të ulta në popullatën me SA dhe komponenti përmbledhës fizik është më i prekuri. Grafiku 7 e tregon këtë.



18 pacientë të këtij grupi kishin uveitis (16.4%) dhe simptomat u vunë re në 13 meshkuj (14.4 % të meshkujve) dhe 5 femra (25% të femrave).

10 pacientë në këtë grup kishin manifestime kardiake (9.1%) dhe patologjitë përfshinin çrregullime valvulash (4 pacientë) dhe çrregullime përçimi (6 pacientë).

DISKUTIM

Në këtë grup kishte 90 (81.8%) meshkuj dhe 20 (18.2%) femra. Kjo predominancë e gjinisë mashkullore është raportuar dhe në literature ku raporti meshkuj femra sipas studimeve është rreth 3:1^{321,322}. Ka ndryshime kohore në fillimin e patologjisë në femra e meshkuj por ankesat e para janë të njëjta. Manifestimet e sëmundjes në meshkuj lokalizohen më shpesh në shtyllë kurrizore dhe pelvis, ndërsa femrat paraqesin më shume simptoma në artikulacionet periferike dhe pelvis³²³⁻³²⁶ dhe në total sëmundja është më e rëndë në meshkuj – bllokimi i plotë i artikulacioneve sakroiliake ndodh më shpesh në meshkuj se në femra, po ashtu dhe ankiloza ekstensive^{323,327}. Simfiziti dhe ndryshimet radiologjike te shtyllës kurrizore cervikale janë raportuar më shpesh në femra se ne meshkuj; studimet kanë treguar se fertiliteti i femrave tek pacientet me SA nuk ndryshon nga fertiliteti i pacientëve kontroll të shëndetshme^{377,378}.

82.7 % e pacientëve në studim tonë kishin HLA-B27 pozitive dhe 17.3% e kishin HLA-B27 negative; nuk u gjet ndryshim statistikisht i rëndësishëm ndërmjet statusit të HLA-B27 dhe gjinisë. Në literaturë raportohet shpesh, që rreth 90% e pacientëve me spondilit ankilozant (SA) nga popullatat e Evropës Veriore dhe Gjermanisë kanë HLA-B27+³²⁸⁻³³¹; kjo lidhje është më e dobët (deri në 80%) për artritin reaktiv (ARe), përfshi këtu sindromën Reiter, dhe spondiloartritin (SpA), që shoqëron psoriazën (Ps) ose sëmundjen inflamatore të zorrëve (IBD)^{330, 331}. Është raportuar gjithashtu se mosha mesatare e fillimit të sëmundjes është më e vonë në pacientët me spondiloartrit HLA-B27- neg, se në pacientët HLA-B27+³³⁰⁻³³⁶, dhe dekursi i sëmundjes ndryshon ndërmjet këtyre dy grupeve^{333- 338}. Në lidhje me sakroileitin, një studim i kohëve të fundit nga Ho Yin Chung et al tregoi se ekziston lidhje ndërmjet pozitivitetit të HLA-B27 e gjinisë mashkullore dhe inflamacionit të artikulacioneve SI të vëzhguar në rezonancë magnetike (RM). Prania e HLA-B27 lidhej me dëmtimin skeletik në artikulacionet SI³³⁹.

Mosha mesatare e pacientëve në këtë grup ishte 42.23 ± 9.93 dhe kohëzgjatja e sëmundjes 12.22 ± 5.63 . Vlerat mesatare të BASDAI, BASFI dhe BAS-G dhe deviacionet standarte ishin respektivisht: 4.97 ± 1.74 ; 4.46 ± 1.75 ; 5.66 ± 2.28 . BASDAI koreloi shumë mirë me BASFI dhe BASG.

Variablet psikologjike, specifikisht depresioni dhe ankthi, kanë lidhje të ngushtë me aktivitetin e sëmundjes, kufizimet funksionale, dhe cilësisë së jetës të pacientëve me SA dhe studime të ndryshme kanë raportuar impakt negative te depresionit dhe/ose ankthit në sëmundjet kronike mjekësore, përfshi këtu rënien e kujdesit për veten (mos ndjekjen e dietave, programeve ushtrimore, ndërprejen e duhanpirjes) dhe mos zbatimin e rekomandimeve mjekësore trajtuese. Depresioni dhe ankthi u gjetën gjithashtu të jenë faktorë risku për rritjen e rëndesës së simptomave fizike, ulje të cilësisë të jetesës, rezultateve më të këqija të sëmundjes, ndryshimeve të shpeshta të mjekimeve, ose marrjes së një një numri shumë të madh ilaçesh. Prania e këtyre dy

patologjive ka cuar rritjen e kostos të shërbimit shëndetësor në pacientët me sëmundje kronike mjekësore³⁴⁰⁻³⁴⁴.

Impakti i sëmundjeve kronike reumatizmale në statusin psikologjik është i rëndësishëm si në praktikën klinike ashtu dhe në kërkim shkencor, dhe në pacientët me sëmundje reumatizmale, crregullimet psikologjike, përfshi këtu praninë e simptomave të depresionit dhe ankthit janë rreth dy here më të shpeshta në krahasim me popullatën e përgjithëshme³⁴².

Dekursi i SA është përgjithësisht progresiv dhe con në ulje të cilësisë së jetesës të lidhur me shëndetin. Pacientët mund të shfaqin lodhje, crregullime gjumi, ngurtësim, dhimbje kronike dëmtime funksionale, ulje të aftësisë për punë dhe me kalimin e kohës crregullime të plota psikologjike vecanërisht depresion dhe ankth. Crregullimet psikologjike janë të rëndësishme në përcaktimin e pasojave të sëmundjes në pacientët me SA dhe disa studimet kanë treguar se ka lidhje të ngushtë ndërmjet statusit psikologjik dhe aktivitetit të sëmundjes të matur me instrumentë vetëraportimi, statusit funksional e cilësisë së jetës të lidhur me shëndetin³⁴⁵⁻³⁴⁸.

Në një studim longitudinal të 89 pacietëve me SA, Martindale et al³⁴⁵ raportoi që matësit e aktivitetit të sëmundjes, përfshi këtu BASDAI, BASFI, dhe BASMI korelojnë në mënyrë sinjifikante me ankthin, depresionin, internalitetin dhe ka ndryshime statistikisht sinjifikative ndërmjet grupeve të pacienteve për këto variable. Këto rezultatet janë të njëjta me ato të studimit tonë ku u gjet një diferencë statistikisht e rëndësishme në aktivitetin e sëmundjes të pacietëve që bënin pjesë në grupin e depresionit dhe ankthit. Në studimin tonë u gjet që VAS i dhimbjes dhe HADS-D ishin parashikues independentë të ankthit dhe këto rezultate përkojnë me ato të gjetura nga Baysal et al³⁴⁸, që ekzaminuan impaktin e ankthit dhe depresionit (të matura me HADS) në aktivitetin e sëmundjes dhe cilësinë e jetës në 243 pacientë me SA. Ata treguan që HADS-D, HAQ-S, VAS i dhimbjes, dhe ESR ishin faktorë independentë risku për vlera më të larta HADS-A dhe HADS-A e ASQoL ishin faktorë independentë risku për vlera më të larta HADS-D.

Realizimi i ushtrimeve në mënyrë të rregullt ka për qëllim të parandaloj kufizimin e lëvizshmërisë dhe progresionit të sëmundjes³⁵¹ dhe pacientët me SA inkurajohen shpesh të ushtrohen dhe të jetojnë në mënyrë aktive sepse kjo gjë mund ti ndihmojë për të reduktuar dhimbjen, ruajtur posturën e mirë, dhe përmirësuar funksionin. Në një studim longitudinal prospektiv, Uhrin et al. arritën në konkluzionin se ushtrimet rekreacionale të pambikëqyrura dhe ushtrimet e kurrizit janë efektive në përmirësimin e rëndësës së dhimbjes dhe invaliditetit funksional të pacintëve me SA. Në studim u vu re që përfitimet u panë vetëm në pacientët që u ushtruan për periudha kohë më të gjata se 30 min në ditë ose kur ushtrimet e kurrizit u realizuan për të paktën 5 herë në javë³⁴⁹. Një studim tjetër tregoi se pacientët me SA që bëjnë ushtrime të moderuara (2-4 orë në javë) kanë funksion të përmirësuar dhe u sugjerua që bërja sistematike dhe zgjatja e ushtrimeve përgjatë javës ka më shumë rëndësi se sasia³⁵⁰.

Pjesa më e madhe e pacientëve me SA nuk ushtrohet rregullisht, dhe komplanca e tyre ulet me kalimin e kohës³⁵², studimet kanë raportuar gjithashtu që pacientët me më pak invaliditet ushtrohen më pak se pacientët me më shumë invaliditet³⁵¹. Në studimin tonë 31.8% e pacientëve nuk ushtroheshin fare ose ushtroheshin minimalisht. Këto të dhëna janë të ngjashme me ato të gjetura nga Aytakin et al dhe Uhrin et al. Këto të

dhëna tregojnë se është e domosdoshme që ushtrimet të bëhen më interesante dhe tërheqëse, tu ofrohet pacientëve informacion dhe programe educative në lidhje me rëndësinë dhe përfitimet e ushtrimeve në mënyrë që tu rritet komplanca dhe motivacioni. Ushtrimet e mbikëqyra në grup dhe të kombinuara janë më efektive se ushtrimet individuale.

Vlerat e BASDAI ≥ 4 përdoren gjërësisht për të zgjedhur pacientët që do të marrin terapi anti-TNF; ky kategorizimi i BASDAI-t është i qëndrueshëm sepse bën dallimin ndërmjet aspekteve të ndryshme të experiences së përditëshme të pacientit. Në literaturë raportohen të dhëna se pacientët me SA mund të përgjigjen ndaj terapisë me TNF bllokues pavarësisht faktit që nuk i përmbushin kriteret e ASAS për fillimin e terapisë anti-TNF³⁵⁴.

Në grupin tonë të pacientëve, 74.5 % kishin sëmundje aktive. Pacientët u trajtuan me preparate AIJS, DMARDS dhe bllokues të TNF-alfa. Vlerat mesatare të BASFI, BASG, ASqoL, SF-36 PCS, dhe SF-36 MCS ndryshonin ndërmjet pacientëve me aktivitet të lartë dhe të ulët sëmundjeje. Pacientët me sëmundje aktive kishin vlera më të larta mesatare ASqoL (9.50 ± 3.96), vlera më të ulta mesatare të SF-36 PCS (35.75 ± 5.88) dhe të SF-36 MCS (45.47 ± 3.59). Këto rezultate përputhen me ato të gjetura nga Klitz et al³⁵³. BASDAI koreloi mirë me ASqoL si në rezultatet e gjetura nga Yilmaz et al, BASDAI shfaqti korelacion të moderuar negative me SF-36 PMC dhe korelacion të dobët me SF-36 MCS në mënyrë të ngjashme me rezultatet e Machado et al.³⁵⁶ dhe Hamdi et al.³⁵⁵ Ozdemir³⁵⁷ tregoi se të gjitha domenet e SF-36 (përvec shëndetit të përgjithëshëm) kishin korelacione të rëndësishme negative me BASDAI dhe BASFI scores, ndërsa Turan et al³⁵⁸ gjeti korelacion negativ të rëndësishëm statistikor vetëm ndërmjet domenit të shëndetit të përgjithëshëm dhe BASDAI-it dhe ndërmjet domenit rol-emocional dhe BASFI.

Studimet e publikuara tregojnë se prania e niveleve të larta të BASDAI, BASFI, BASMI dhe BASG-s shoqërohet me përkeqësim e cilësisë së jetës të pacientëve^{359,360} Studimi ynë komfirmoi faktin se aktiviteti i sëmundjes është i lidhur me përkeqësimin e cilësisë së jetës dhe duhet të merret parasysh gjatë procesit të menaxhimit të sëmundjes së pacientit.

Nivele të larta të aktivitetit të sëmundjes, dëmtimeve funksionale dhe të dhimbjes u raportuan në 75% të pacientëve me SA të trajtuar me AIJS^{361,362}; në studimin e Han et al. u tregua se pacientët që mjekohen me terapi anti TNF kanë patur përmirësime të konsiderueshme në përmbledhjes së komponentit fizik krahasuar me pacientët që marrin placebo dhe madhësia e diferencës së përmirësimit (madhësia e efektit) ndërmjet grupit që mori mjekim dhe grupi placebo ishte 10.1 ($9.2-11.0$) në pacientët me SA³⁶³.

Në studimin tonë ne gjetëm që cilësia e jetes në grupin e pacientëve me SA është me e ulur se ajo që vihet re në grupin e kontrollit. Vlerat e PCS në pacientët me SA ishin më të ulta se ato të MCS dhe kjo mbështetet nga një studim Gjerman dhe Spanjoll^{364,365}. Edhe studime të tjera kanë treguar se HRQoL është e ulur në pacientët me SA³⁷¹⁻³⁷⁶; një studim longitudinal cross-seksional i 175 pacientëve me SA identifikoi aspektet e sëmundjes që dëmtojnë cilësinë e jetesës³⁶⁶. Gjatë krahasimit direkt të invaliditetit funksional dhe dhimbjes ndërmjet pacientëve meshkuj, të së njëjtës moshë me RA dhe SA, të regjistruar në një database reumatologjike në Gjermani, u

gjet që invaliditeti i rëndë funksional ishte më i madh në SA se në RA³⁶⁵, Ward³⁶⁶ tregoi se përveç dhimbjes dhe ngurtësimit, lodhja dhe problemet e gjumit ishin shqetësime me rëndësi në pacientët me SA; ka pak probleme të raportuara që lidheshin me humorin dhe marrdhëniet sociale. Ai theksoi gjithashtu që invaliditeti funksional progredon me moshën në pacientët me SA. Boonen et al.^{367, 368} rishikoi QoL dhe statusin e punësimit në pacientët me SA dhe gjeti që puna është një determinant i rëndësishëm i jashtëm i komponentit fizik të cilësisë së jetës së lidhur me shëndetin por jo komponenti mendor.

Ka disa studime që sugjerojnë praninë e marrdhënies ndërmjet QoL dhe statusit funksional të pacientëve me SA^{369, 370, 365} Bostan et al.³⁷⁰ raportoi se aktiviteti i sëmundjes dhe vlerat e indekseve metrologjik (veçanërisht të testit të modifikuar të Schoberit) ishin variablet më të fortë për të parashikuar invaliditetin funksional. Ata sugjeruan që domeni fizik i QoL lidhet më fort me humbjen funksionale, ndërsa domenet psikosociale korelojnë më mirë me nivelet aktivitetit të sëmundjes.

Të dhënat nga literatura tregojnë që uveiti anterior dhe manifestimet kardiake vihen re shpesh në të sëmurët me Spondilit ankilozant. Prevalenca e uveitit rritet me zgjatjen e sëmundjes. Shfaqja e inflamacionit në sy është zakonisht akut dhe përgjithësisht unilaterale, por ataket mund të jenë të alternuara. Një rishikim sistematik i literaturës nga N Zeboulon, M Dougados reporton për prevalencën dhe karakteristikat e uveitit në SpA. Prevalenca e uveitit në SpA është deri në: 32.7 (0.5)% për një kohëzgjatje sëmundjeje 17.7 (1.0) vite. Prevalenca e uveitit varion me llojin e SpA: ajo është më e lartë në spondilit ankilozant dhe më e ulët në SpA të padiferencuar. Prevalenca rritet me rritjen e kohëzgjatjes së sëmundjes. Në studimin tonë prevalenca e uveitit ishte 16.4%.

Çrregullimet më të shpeshta që vihen re në të sëmurët me SA janë çrregullimet valvulare (insuficenca aortike, mitrale dhe trikuspidale) dhe çrregullime të përcimit (hemibloku anterior i majtë, blloku i degës së djathtë, bradikardia sinusale, dhe fibrilacioni atrial). 10 pacientë në këtë grup patën manifestime kardiake (9.1%) dhe patologjitë përfshinë sëmundjet e valvulave (4 pacientë) dhe çrregullime përcimi (6 pacientë)

Konkluzion : Cilësia e jetës e lidhur me shëndetin është e prekur tek të sëmurët me spondilit ankilozant. Marrja rigoroze e mjekimit dhe zbatimi i modaliteteve të tjera menaxhuese si edukimi i pacientit, menaxhimi i lodhjes, ruajtja e artikulacioneve, aplikimi i terapisë fizike dhe adaptimet në vëndin e punës janë disa nga metodat që mund të ndihmojnë për të adresuar parametrat e sëmundjes që lidhen më së shumti me përkeqësimin e cilësisë së jetës pas shfaqjes së SA dhe të ndihmojnë në këtë mënyrë në përmirësimin e shëndetit të përgjithëshëm të pacientit; gjithashtu nuk duhet neglizhuar statusi psikologjik i pacientëve gjatë vlerësimit dhe menaxhimit të tyre.

REKOMANDIMET :

- Te ekzaminohet status i HLA-B27 tek të sëmurët me Spondilit ankilozant.
- Pacientet duhet të marrin trajtim mjekësor në bazë të protokolleve të aprovuara kombëtare dhe ndërkombëtare.
- Pacientët me SA duhet të ushtrohen dhe të ndjekin rregullisht regjimet e terapisë fizike të rekomanduara.
- Mjekët nuk duhet të nënvlerësojnë statusin psikologjik gjatë vlerësimit të pacientëve me Spondilit Ankilozant.
- Ofruesit e shërbimit shëndetësor duhet të kenë parasysh që cilësia e jetës së pacientëve mund të jetë e prekur si rezultat i sëmundjes prandaj duhet të ofrojnë të gjithë mbështetjen për përballimin e sëmundjes.
- Manifestimet ekstra artikulare vihen re shpesh në pacientët me Spondilit ankilozant dhe pacientët duhet të kontrollohen rregullisht nga specialistët për të bërë diagnostikimin e hershëm.

BIBLIOGRAFIA E KËTIJ STUDIMI

1. Sieper J., Braun J. in *Ankylosing spondylitis in clinical practice*, Springer-Verlag, London limited, 2011, 1-73.
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:375-380.
3. van den Berg R, van der Heijde DM. How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: a guide for practicing physicians. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:452-457.
4. van der Heide Desiree, *Ankylosing spondylitis*, in Klippel J., Stone J., Crofford L., White P. *Primer of the rheumatic diseases*, thirteenth edition, Springer Science + Business media, New York, 2008, 193-200.
5. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:1-10.
6. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Rev Rheumatol* 6: 399-405, 2010.
7. Feldtkeller E, Bruckel J, et al. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr opin Rheumatol* 2000; 12: 239 47.
8. Rudwaleit M, Haibel H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 717 27.
9. Douglas M. et al The European Spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy *Arthritis Rheum* 34 1218-1227 (1991).
10. Amor B., Douglas M., Mijiyawa M. Criteria of the classification of the spondylarthropathies. *Rev Rhum Mol. Osteoartic* 57 85-89 (in French) 1990.
11. Sieper J., Braun J., Douglas M., Baeten D., *Axial spondylarthritis*, Nature reviews. Disease Primer, vol.1, 2015, 1-16.
12. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al: Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up, *J Rheumatol* 15:1109-1114, 1988.
13. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52:1000-1008, 2005.
14. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al: Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective longitudinal study. *J rheumatol.* 1999; 26, 1953-1958.
15. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27:361-368, 1984.
16. Zorab PA. The historical and prehistorical background to ankylosing spondylitis. *Proc R Soc Med* 1961; 54:23-28.
17. Nicoloyesen N. The Viking Ship discovered at Gothstadt in Norway. Christiania, 1882.
18. Dastugue J. Les maladies de nos ance`tres. *La Recherche* 1982; 13:980-988.
19. Chhem R.K., Schmit P., Faure C.: Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Can Assoc Radiol J* 2004; 55:211-217.
20. Struempell A.: *Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten* Leipzig, 1884; Bd.2.
21. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Med Hist.* 1980;24:60-9.
22. Strumpell A. Observations on chronic-ankylosing inflammation of the vertebrae and hip joints. *Clin Orthop Relat Res* 1971;74:4-6.
23. Braun J, Sieper J. Inception cohorts for spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 2000;59:117-21.
24. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
25. Feldtkeller E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 1999;58:21-30.
26. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-8.
27. Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol* 1999;58:21-30.

28. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, et al. Spondyloarthropathy in the community: differences in severity and disease expression in Alaskan Eskimo men and women. *J Rheumatol* 2000;27:170-6.
29. Gran JT, Husby G, Hordvik M, et al. Radiological changes in men and women with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:570-5.
30. Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG, et al. Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women. *Radiology* 1976;119: 293-7.
31. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
32. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
33. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1823-8.
34. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:371_8.
35. Seemann GH, Rein RS, Brown CS et al. Gene conversion-like mechanisms may generate polymorphism in human class I genes. *EMBO J* 1986; 5(3):547-552.
36. Leffell MS, Fallin MD, Hildebrand WH et al. HLA alleles and haplotypes among the lakota sioux: report of the ASHI minority workshops. part III. *Hum Immunol* 2004; 65(1) :78-89.
37. Dhaliwal JS, Too CL, Lisut M et al. HLA-B27 polymorphism in the Malays. *Tissue Antigens* 2003,62(4):330-332.
38. Ma HJ, Hu FP. Diversity of human leukocyte antigen-B27 alleles in han popularion of hunan province.southern China. *Tissue Antigens* 2006, 68(2):163-166.
39. Ma HJ, Hu FP. Diversity of human leukocyte antigen-B27 alleles in han population of hunan province.southern China. *Tissue Antigens* 2006 , 68(2) :163-166.
40. Yamaguchi A, Ogawa A, Tsuchiya N et al. HLA-B27 subtypes in Japanese with seronegative spondyloarthropathies and healthy controls. *J Rheurnarol* 1996; 23(7) :1189-1193.
41. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK er al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995; 45(3):169-176.
42. Shankarkumar U. HLA-B27 allele diversity in Indians: impact of ethnic origin and the caste system.*Br J Biomed Sci* 2003; 60(4):223-226.
43. Dhaliwal JS, Too CL, Lisut M et al. HLA-B27 polymorphism in the Malays. *Tissue Antigens* 2003 , 62(4):330-332.
44. Fiorillo MT, Cauli A, Carcassi C et al. Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 allelesnegatively or positively associated with ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis.*Arthritis Rheum* 2003 ; 48(5):1385-1389.
45. M.A. Khan et al. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes*Autoimmunity Reviews* 6 (2007) 183–189.
46. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68:777–783, 2009.
47. Ahearn JM, Hochberg MC: Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 16(Suppl):22–28, 1988.
48. Bakland G, Nossent HC, Gran JT: Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway, *Arthritis Rheum* 53:850–855, 2005.
49. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl F, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001, *Ann Rheum Dis* 64:1431–1435,2005.
50. Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Heliövaara M: Incidence and prevalenceof ankylosing spondylitis in Finland, *J Rheumatol* 24:496–499,1997.
51. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
52. Hukuda S, Minami M, Saito T, et al., Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society.*J Rheumatol* 2001;28(3):554–9.
53. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(5):615–8.
54. Little AM, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes and molecules. *Review in Immunogenetics*.1999;1:105–23.

55. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:675–90.
56. Khan MA. Remarkable Polymorphism of HLA-B27: An Ongoing Saga. *Curr Rheumatol Report* 2010;12:337–41.
57. IMGT/HLA. Release 3.13.1, 2013-07-25.
58. Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathologic event? *Lancet* 1989;2:1483–5.
59. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2002;29:1511–9.
60. J Sieper, J Braun, M Rudwaleit, A Boonen, A Zink; Ankylosing spondylitis: an overview, *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii8–iii18.
61. Tam L-S., Gu J., Yu.D, Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Reviews. Rheumatology*. 6, 399–405 (2010).
62. Cruickshank B. Pathology of ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 1971;74:43-58.
63. Clinicopathological conference. A case of early ankylosing spondylitis with fatal secondary amyloidosis. *Br Med J* 1968;2:412-6.
64. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Köhler D, Zacher J, Stein H, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis — an analysis of the bone/cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum* 2006;54:1805-13.
65. 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;38:499-505.
66. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2011-24.
67. Savill DL. The manubrio-sternal joint in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Br* 1951;33:56-64.
68. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Ebhardt H, Groszdanovic Z, Köhler D, et al. Immunohistological analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2845-51.
69. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al; In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1522-9.
70. Bleil J, Maier R, Hempfing A, Schlichting U, Appel H, Sieper J, et al. Histomorphologic and histomorphometric characteristics of zygapophyseal joint remodeling in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1745-54.
71. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95.
72. Braun J, Bollow M, Neure L, 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;38:499-505.
73. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319–24.
74. Toussiroit E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:21–7.
75. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al, for the ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646–52.
76. Bollow M, Hermann KG, Biedermann T, Sieper J, Schontube M, Braun J. Very early spondyloarthritis: where the inflammation in the sacroiliac joints starts. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1644–6.
77. Althoff CE, Appel H, Rudwaleit M, Sieper J, Eshed I, Hamm B, et al. Whole-body MRI as a new screening tool for detecting axial and peripheral manifestations of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:983–5.
78. Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:346–52.

79. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Eberhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R143.
80. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1118–24.
81. Gong Y, Zheng N, Chen SB, Xiao ZY, Wu MY, Liu Y, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1399–406.
82. Sieper J. et al, Critical Appraisal of Assessment of Structural Damage in Ankylosing Spondylitis, *Arthritis Rheum* Vol. 58, No. 3, 2008, pp 649–656.
83. Francois RJ. et al, Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alfa in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:713–720.
84. Bleil J, Maier R, Hempfing A, Schlichting U, Appel H, Sieper J, et al. Histomorphologic and histomorphometric characteristics of zygapophyseal joint remodeling in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1745–54.
85. Woo SL, Buckwalter JA. AAOS/NIH /ORS workshop. Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. Savannah Georgia 1987. *J Orthop Res* 1988; 6:907–931.
86. Benjamin, M. & McGonagle, D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J. Anat.* 199, 503–526 (2001).
87. Benjamin, M. & McGonagle, D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 649, 57–70 (2009).
88. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:534–7.
89. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316–21.
90. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:213–23.
91. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:628–31.
92. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum* 2006;54:1805–13.
93. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2845–51.
94. Cawley MI, Chalmers TM, Kellgren JH, et al. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:345–58.
95. Hartmann C: Transcriptional networks controlling skeletal development, *Curr Opin Genet Dev* 19:437–443, 2009.
96. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C: Genetic control of bone formation, *Annu Rev Cell Dev Biol* 25:629–648, 2009.
97. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S: Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis, *Nat Rev Rheumatol* 5:442–447, 2009.
98. Teitelbaum SL, Ross FP: Genetic regulation of osteoclast development and function, *Nat Rev Genet* 4:638–649, 2003.
99. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation, *Nature* 423:337–342, 2003.
100. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM: RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease, *Trends Molec Med* 12:17–25, 2006.
101. Matsuo K, Irie N: Osteoclast-osteoblast communication, *Arch BiochemBiophys* 473:201–209, 2008.
102. Sim N., Martin J, Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit, *BoneKey Reports*, 3, 481, 2014.
103. Gary Fierstein, Ralph Budd, Sherine Gabriel, Iain B. McInnes, Kelley textbook of rheumatology 9th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013.
104. Clive Lee T., Head and neck embryology, in Scott-Brown's Otorhinolaryngology, head and neck surgery 7e, London 2008, Hodder Arnold, 792–809.

105. Urist, M.R. 1965. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 150:893–899.
106. Olsen, B.R., Reginato, A.M., and Wang, W.F. 2000. Bone development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16:191–220.
107. Kronenberg, H.M. 2003. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 423:332–336.
108. Thomas, J.T., et al. 1996. A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF-beta superfamily member. *Nat. Genet.* 12:315–317.
109. Thomas, J.T., et al. 1997. Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP1. *Nat. Genet.* 17:58–64.
110. Polinkovsky, A., et al. 1997. Mutations in CDMP1 cause autosomal dominant brachydactyly type C. *Nat. Genet.* 17:18–19.
111. Storm, E.E., et al. 1994. Limb alterations in brachypodism mice due to mutations in a new member of the TGF beta-superfamily. *Nature*. 368:639–643.
112. Massague, J. 2000. How cells read TGF-beta signals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1:169–178.
113. Waite, K.A., and Eng, C. 2003. From developmental disorder to heritable cancer: it's all in the BMP/ TGF-beta family. *Nat. Rev. Genet.* 4:763–773.
114. Winkler, D. G. et al. Noggin and sclerostin bone morphogenetic protein antagonists form a mutually inhibitory complex. *J. Biol. Chem.* 279, 36293–36298 (2004).
115. van Bezooijen, R. L. et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J. Exp. Med.* 199, 805–814 (2004).
116. Baron R, Rawadi G: Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 2007, 148:2635-2643.
117. Diarra, D. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 13, 156–163 (2007).
118. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K: Progress in spondylarthritis: mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis, *Arthritis Res Ther* 11:221, 2009.
119. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M: Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes, *Arthritis Rheum* 58:649–656, 2008.
120. Maksymowych WP: Disease modification in ankylosing spondylitis, *Nat Rev Rheumatol* 6:75–81, 2010.
121. Jones EY. MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol.* 1997;9:75–9.
122. Garcia F, Marina A, Albar JP et al. HLA-B27 presents a peptide from a polymorphic region of its own molecule with homology to proteins from arthritogenic bacteria . *Tissue Antigens* 1997; 49:23-28.
123. Murphy K., *Janneway immunobiology* 8th ed, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2012, New York 201-216.
124. Serwold T., Gonzalez F., Kim J., et al, ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum, *Nature*, vol. 419, 2012, 480-483.
125. Abele R, Tampe R. Function of the transport complex TAP in cellular immune recognition. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1461:405–19.
126. van Endert PM, Saveanu L, Hewitt EW, Lehner P. Powering the peptide pump: TAP crosstalk with energetic nucleotides. *Trends Biochem Sci.* 2002;27:454–61.
127. Vassilakos, A., Cohen-Doyle, M. F., Peterson, P. A., Jackson, M. R. and Williams, D. B. 1996. The molecular chaperone calnexin facilitates folding and assembly of class I histocompatibility molecules. *EMBO J.* 15:1495.
128. Jackson, M. R., Cohe-Doyle, M. F., Peterson, P. A. and Williams, D. B. 1994. Regulation of MHC class I transport by the molecular chaperone, calnexin (p88, IP90). *Science* 263:384.
129. Tector, M. and Salter, R. D. 1995. Calnexin influences folding of human class I histocompatibility proteins but not their assembly with beta 2 - microglobulin. *J. Biol. Chem.* 270:19638.
130. Sadasivan, B., Lehner, P. J., Ortmann, B., Spies, T. and Cresswell, P. 1996. Roles for calreticulin and a novel glycoprotein, tapasin, in the interaction of MHC class I molecules with TAP. *Immunity* 5:103.
131. Solheim, J. C., Harris, M. R., Kindle, C. S. and Hansen, T. H. 1997. Prominence of beta 2 - microglobulin, class I heavy chain conformation, and tapasin in the interactions of class I heavy chain with calreticulin and the transporter associated with antigen processing. *J. Immunol.* 158:2236.
132. Cresswell, P., Bangia, N., Dick, T. and Diedrich, G. 1999. The nature of the MHC class I peptide loading complex. *Immunol. Rev.* 172:21.

133. Spiliotis ET, Manley H, Osorio M, Zuniga MC, Edidin M. Selective export of MHC class I molecules from the ER after their dissociation from TAP. *Immunity*. 2000;13:841–51.
134. Lopez de Castro JA: HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies, *Immunol Lett* 108:27–33, 2007.
135. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, et al: The HLA-B*2705 peptidome, *Arthritis Rheum* 62:420–429, 2010.
136. Lopez de Castro JA: The HLA-B27 peptidome: building on the cornerstone, *Arthritis Rheum* 62:316–319, 2010.
137. Suto Y, Maenaka K, Yabe T, et al. Chromosomal localization of the human natural killer cell class I receptor family genes to 19q13.4 by fluorescence *in situ* hybridization. *Genomics*. 1996;35:270–2.
138. Kollnberger, S., L. Bird, M. Y. Sun, C. Retiere, V. M. Braud, A. McMichael, and P. Bowness. 2002. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum*. 46: 2972–2982.
139. Allen, R. L., T. Raine, A. Haude, J. Trowsdale, and M. J. Wilson. 2001. Leukocyte receptor complex-encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J. Immunol*. 167: 5543–5547.
140. Gregersen N, Bross P, Yang S et al. Protein Misfolding and Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7:103-124.
141. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 2005;74 :739-789.
142. Hetz C. et al, Targeting the unfolded protein response in disease, *Nature Reviews*, 12, 2013, 705-719.
143. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 1013–30.
144. Wang M., Kaufman R., Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease, *Nature*, 529, 2016, 326-335.
145. Walter, P. & Ron, D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 334, 1081–1086 (2011).
146. Schroder, M. & Kaufman, R. J. The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.* 74, 739–789 (2005).
147. Hetz, C., Martinon, F., Rodriguez, D. & Glimcher, L. H. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1 α . *Physiol. Rev.* 91, 1219–1243 (2011).
148. Woehlbier, U. & Hetz, C. Modulating stress responses by the UPRosome: a matter of life and death. *Trends Biochem. Sci.* 36, 329–337 (2011).
149. Ron, D. & Walter, P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 519–529 (2007).
150. Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L. M., Harding, H. P. & Ron, D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nature Cell Biol.* 2, 326–332 (2000).
151. Shen, J., Chen, X., Hendershot, L. & Prywes, R. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev. Cell* 3, 99–111 (2002).
152. Kimata, Y. et al. Genetic evidence for a role of BiP/Kar2 that regulates Ire1 in response to accumulation of unfolded proteins. *Mol. Biol. Cell* 14, 2559–2569 (2003).
153. Wang, X. Z. et al. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. *EMBO J.* 17, 5708–5717 (1998).
154. Bertolotti, A. et al. Increased sensitivity to dextran sodium sulfate colitis in IRE1 β -deficient mice. *J. Clin. Invest.* 107, 585–593 (2001).
155. Tirasophon, W., Lee, K., Callaghan, B., Welihinda, A. & Kaufman, R. J. The endoribonuclease activity of mammalian IRE1 autoregulates its mRNA and is required for the unfolded protein response. *Genes Dev.* 14, 2725–2736 (2000).
156. Hetz D., The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond, *Nature reviews Molecular cell biology*, 13, 2012, 89-102.
157. Harding, H. P., Zhang, Y. & Ron, D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 397, 271–274 (1999).
158. Shi, Y. et al. Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α -subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol. Biol. Cell* 18, 7499–7509 (1998).

159. Thuerauf DJ, Marcinko M, Belmont PJ, Glembotski CC. Effects of the isoform-specific characteristics of ATF6 alpha and ATF6 beta on endoplasmic reticulum stress response gene expression and cell viability. *J Biol Chem* 2007; 282: 22865–78.
160. Haze K, Okada T, Yoshida H, Yanagi H, Yura T, Negishi M, et al. Identification of the G13 (cAMP-response-element-binding protein-related protein) gene product related to activating transcription factor 6 as a transcriptional activator of the mammalian unfolded protein response. *Biochem J* 2001; 355: 19–28.
161. Liu MQ. et al, Endoplasmatic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta farmacologica sinica*, 2016, 37, 1-19.
162. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev.* 2010; 233:181–202.
163. Turner MJ, Delay ML, Bai S, et al: HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease, *Arthritis Rheum* 56:215–223, 2007.
164. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP: HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies, *Prion* 3:15–26, 2009.
165. Thomas GP , Brown MA . Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010 ; 233 (1): 162 –180.
166. Park H, Li Z, Yang XO et al. A distinct lineage of CD4 T-cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6(11):1133-41.
167. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421(6924):744-8.
168. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198(12):1951-7.
169. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, *Pharmacol Ther* 117:244–279, 2008.
170. Benjamin, M. & McGonagle, D. Basic concepts of enthesitis biology and immunology. *J. Rheumatol. Suppl.* 83, 12–13 (2009).
171. Benjamin, M. et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesitis–bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum.* 56, 224–233 (2007).
172. Hannu, T., Inman, R., Granfors, K. & Leirisalo-Repo, M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 20, 419–433 (2006).
173. Monnet D, Kadi A, Izac B, et al, Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:885-90.
174. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC); Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
175. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphisms results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:9560-5.
176. Moll J.M.H and Wright V. Kriteret klinike të New York për Spondilitin Ankilozant, statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973;32 354–363..
177. Bennett PH, Burch TA. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. p. 456-7.
178. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
179. Granfors K, Marker-Hermann E, de Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DT. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. *Arthritis Rheum.* 2002;46:606–613.
180. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53:343–364.
181. van der Linden SM, van der Heijde D, Braun J. Spondyloarthropathies. Ankylosing Spondylitis. In: Harris ED, Jr, Budd RC, Firestein GS, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Philadelphia, Pa: Saunders/ Elsevier Science; 2004:1135–1141.
182. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136:896–907.
183. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog JD, eds. *Spondyloarthritides*. New York, NY: Oxford University Press; 1998:27–57.

184. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:107–113.
185. van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, *Arthritis Rheum* 27:361–368, 1984.
186. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, et al. Sacro-ilitis in eight populations. *Ann Rheum Dis* 1966;25(6):528–33.
187. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for Spondylarthropaties. *World J Orthop.* 2011 Dec 18; 2(12): 107–115.
188. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1218–1227.
189. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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.
190. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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.
191. Sieper J., et al, The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl II):ii1–ii44.
192. Rudwaleit M. et al, Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520–1527.
193. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:535.
194. Østergaard M., Lambert R., Imaging in ankylosing spondylitis, *Ther Adv Musculoskel Dis* (2012) 4(4) 301–311.
195. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16: 573–604.
196. Fenton P. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: worth the cost? *J Rheumatol.* 1996;23:2020–2021.
197. Braun J. and Baraliakos X., Imaging in Ankylosing Spondylitis in Weisman M., Reveille J., van der Heijde D., in *Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies*, Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, 187-206.
198. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
199. Sackett D. Rules of evidence and clinical recommendations on use of antithrombotic agents. *Chest* 1986;89(Suppl. 2):2-3.
200. Sturzenbecher A, Braun J, Paris S., et al. MR imaging of septic sacroiliitis. *Skeletal Radiol* 2000;29:439-46.
201. Braun J. and Baraliakos X, Imaging in spondyloarthritis in Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M., *Rheumatology* 6th edition, Philadelphia, Elsevier Mosby 2011, 960-970.
202. Jevtic V, Kos-Golja M, Rozman B, McCall I. Marginal erosive discovertebral “Romanus” lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000; 29:27–33.
203. Niehaus WG. A proposed role of superoxide anions as a biological nucleophile in the deesterification of phospholipids. *Biorg Chem* 1978; 7:77–84.
204. Sieper J. et al, Ankylosing spondylitis: an overview, *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii8–iii18.
205. Dihlmann W. Current radiodiagnostic concept of ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1979;4:179–188.
206. Calin A. Radiology and spondylarthritits. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:455–476.
207. Gaucher AA, Pere PG, Gillet PM. From ankylosing spondylitis to Forestier’s disease: ossifying enthesopathy, a unifying concept. *J Rheumatol.* 1990;17:854–856.
208. 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;64:127–129.

209. Aaverns 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;35:373–376.
210. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. *Clin Rheumatol.* 1991;10:43–48.
211. 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;41:2263–2270.
212. Braun J, Baraliakos X, Golder W, 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: 1046–1055.
213. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1126–1136.
214. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1216–1233.
215. Dihlmann W. Current radiodiagnostic concept of ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol.* 1979;4:179–188.
216. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis before and during therapy with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1305–1310.
217. Hermann KG, Landewé R, Braun J, van der Heijde D, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: Is paramagnetic contrast medium necessary? *J Rheumatol.* In press.
218. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama* 1977 ; 237 (24): 2613 –2614.
219. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (2): 569 –578.
220. Sieper J. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (6): 784 –788.
221. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:292-8.
222. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-76.
223. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (6): 863 –867.
224. Rudwaleit M, Haibel H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 717 27.
225. Baraliakos X, Listing J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 910 5.
226. Landewe R, Dougados M, et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 863 7.
227. Gary Fierstein, Ralph Budd, Sherine Gabriel, Iain B. McInnes, Kelley textbook of rheumatology 9th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013.
228. Assassi S, Weisman MH, Chen Z, et al. New threshold values for spinal mobility measures based on a large nationally representative sample of U.S. adults ages 20-69 years. Abstracts of the American College of Rheumatology & Association of Rheumatology Health Professionals, Annual Scientific Meeting, November 2012, Washington, D.C. *Arthritis Rheum* 2012;64:S1-S1216 (Abstract 1704).
229. 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.
230. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 3):iii8-18.

231. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:292-8.
232. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-76.
233. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;316:234-8.
234. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing. *Ann Rheum Dis* 2011;70.
235. 896-904 Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology* 2010;49:73-81.
236. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008;67:233-7.
237. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-235.
238. Xhaferi E., Backa Cico T., et al Ocular involvement in ankylosing spondylitis, *IJEES*, Vol5, no.3, 2015, 393-398.
239. Munoz-Fernandez S, Martin-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:487.
240. Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004;111:802-9.
241. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation: a clinical morphologic assessment—Part II. *Clin Cardiol.* 1994;17:150-6.
242. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight patients. *Circulation* 1973;48:1004–27.
243. Davidson P, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Daugherty GW. Cardiac and aortic lesions in rheumatoid spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1963;38:427–35.
244. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation: a clinical morphologic assessment—Part II. *Clin Cardiol.* 1994;17:150-6.
245. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997;127:621-9.
246. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, et al. Cauda equine syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord* 2001;14:427-33.
247. Ginsburg WW, Cohen MD, Miller GM, et al. Posterior vertebral body erosion by arachnoid diverticula in cauda equina syndrome: an unusual manifestation of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:1417-20.
248. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Hernandez-Chavez A, et al: Two year follow-up of anterior and vertical atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 24:507–510, 1997.
249. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, et al. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;26:234-9.
250. Levine DS, Forbat SM, Saifuddin A. MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Radiol* 2004;59:400-13.
251. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. Assessment in AS international working group: European League Against Rheumatism. ASAS/ EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
252. Khan MA, Kushner I: Diagnosis of ankylosing spondylitis. In Cohen AS, editor: *Progress in clinical rheumatology*, vol 1, Orlando, 1984, Grune & Stratton, pp 145–178.
253. Poorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al: Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 26:980–984, 1999.
254. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
255. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:971-4.
256. Sieper J, Klopsch T, Richter M et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (3): 323 –329.

257. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1205–1215.
258. Zurier R., Prostaglandins, leukotrienes, and related compounds, in Kelley textbook of rheumatology 9th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013.
259. Maksymowych W., Treatment in Weisman M., Reveille J., van der Heijde D., in Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies, Mosby Elsevier, Philadelphia 2006, 154-187.
260. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM: Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology, *Ann Rev Biochem* 69:145–182, 2000.
261. Panigraphy D, Kaipainen A, Greene ER, et al: Cytochrome P450- derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer, *Cancer Metastasis Rev* 29:723–735, 2010.
262. Wang D, Dubois RN: Eicosanoids and cancer, *Nat Rev Cancer* 10:181–193, 2010.
263. Spite M, Serhan CN: Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins, *Circ Res* 107:1170–1184, 2010.
264. Serhan CN: Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways, *Annu Rev Immunol* 25:101–137, 2007.
265. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, et al: Basic biology and clinical application of specific COX-2 inhibitors, *Arthritis Rheum* 43:4–13, 2000.
266. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al: Ankylosing spondylitis what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial, *Rheumatology (Oxford)* 38:235–244, 1999.
267. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Arthritis Rheum* 44:180–185, 2001.
268. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:665-81.
269. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 896-904.
270. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized placebo-controlled trial (ASSERT), *Arthritis Rheum* 52:582–591, 2005.
271. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 48:3230–3236, 2003.
272. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* 54:2136–2146, 2006.
273. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al: Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab, *Arthritis Res Ther* 7:439–444, 2005.
274. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial, *Arthritis Rheum* 58:3402–3412, 2008.
275. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al: Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 63:665–670, 2004.
276. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002822, 2004.
277. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
278. van der Heijde D, van der Linden S, Dougados M, Dougados M, Bellamy N, Russell AS. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol*. 1999;26:1003–1005.
279. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al: Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of ASAS Working Group-assessments in ankylosing spondylitis, *J Rheumatol* 26:951–954, 1999.
280. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* 44:1876–1886, 2001.

281. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al: Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF α treatment in ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 63:1438–1444, 2004.
282. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
283. Villa Alcazar LF, De Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitos E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3-month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1996;23:1194-9.
284. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
285. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15.
286. Saxena RP, Saxena U. A comparative trial of ketoprofen and ibuprofen in patients with rheumatic disease. *Curr Med Res Opin* 1978;5:484-8.
287. Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol* 1996;23:1200-6.
288. Khan MA. A double blind comparison of diclofenac and indomethacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1987;14:118-23.
289. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235-44.
290. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, et al. Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: a comparison with phenylbutazone. *Am J Med* 1986;80:120-6.
291. Amor B., Dougados M, Listrat V, et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:10-5.
292. Amor B., Silva-Santos R, Nahal R, et al: Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies, *J Rheumatol* 21:1883– 1887, 1994.
293. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21:2286–2291.
294. Romero M. et al : Is Health Related Quality of Life (HRQoL) a valid indicator for health systems evaluation? SpringerPlus 2013, 2:664.
295. World Health Organisation (WHO). Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June -22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
296. Donald, A. What is quality of life? Hayward Medical Communications, 2003. Vol 1, No9.
297. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–483.
298. Guillemin F, Challier B, Urlacher F, Vancon G, Pourel J. Quality of life in ankylosing spondylitis: validation of the ankylosing spondylitis Arthritis Impact Measurement Scales 2, a modified Arthritis Impact Measurement Scales Questionnaire. *Arthritis Care Res*. 1999;12:157–162.
299. John E. Ware. "SF-36 Health Survey Update, Spine volume 23, November 24, 3130-3139, Lippincott William and Wilkins 2000.
300. The SF-12®: An Even Shorter Health Survey. <http://www.sf-36.org/tools/sf12.shtml#version2>. Accessed on June 24 2005.
301. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA et al (2003) Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62:20–26.
302. Bjelland I, Dahl A, Haut T. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale : an updated literature review, *J Psychosomatic Res* 2002; 52:69-77.
303. Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Gender, depression, and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 1993;6:45–51.

304. Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, et al. Psychological status in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and its relationships with disease parameters and quality of life. *J Clin Rheumatol* 2011;17:424–428.
305. Herrmann C., International experiences with the hospital anxiety and depression scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42: 17-41.
306. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P et al (1994) New approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *J Rheumatol* 21:2281–2285.
307. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21:2286–2291.
308. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996; 35(1): 66–71.
309. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LF, McKenna SP, Tennant A, Heijde D van der, Chamberlain MA: Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:20-26.
310. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT: Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002, 41:1295-1302.
311. 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, 30:764-773.
312. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33(Suppl 4): AS264–79.
313. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 247–55.
314. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
315. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S454–S466.
316. Braun J, Bollow M, Neure L, 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;38:499-505.
317. Salonen DC, Brower Ae. Seronegative spondyloarthropathies imaging. in *Rheumatology*. AJS Marc CHochberg, Josef S Smolen, Michael E Weinblatt, Michael H Weisman, ed. London, Elsevier Limited:2003:1193-1203.
318. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976; 119:559.
319. Van Royen BJ, De Gast A, Smit TH. Deformity planning for sagittal plane corrective osteotomies of the spine in ankylosing spondylitis. *Eur Spine J* 2000; 9(6):492–498.
320. Bot SD, Caspers M, Van Royen BJ, Toussaint HM, Kingma I (1999) Biomechanical analysis of posture in patients with spinal kyphosis due to ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 38:441–443.
321. Calin A, Fries JF. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in “healthy” w27 positive males and females. A controlled study. *New England Journal of medicine* 1975;293:835-839.
322. Will R, Edmunds L et al. Is there a sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 1990;17:1649-1652.
323. Gran JT, Ostensen M et al. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985;12:126-129.
324. Braunstein EM, Martel W, Moidel R. Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. *Radiology* 1982;144:91-4.
325. Jiminez-Balderas F, Mintz G. Ankylosing spondylitis: a clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20:2069-2072.
326. Resnick D, Dwosh IL, et al. Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Radiology* 1976;119:293-7.
327. Gran JT, Ostensen M. Spondylarthritides in females. *Bailliere’s Clinical Rheumatology*. 1998. Volume 12, no 4. Balliere Tindall.

328. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD (1973) Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* I:904.
329. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM (1973) High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 288:704.
330. Woodrow JC, Eastwood CJ (1978) HLA-B27 and the genetics of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 37:504–509.
331. Woodrow JC (1980) In: Moll JMH (edr) *Ankylosing spondylitis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 26–41.
332. Van den Berg-Loonen EM, Dekker-Saeyns BJ, Meuwissen SGM, Nijenhuis LE, Engelfriet CP (1977) Histocompatibility antigens and other genetic markers in ankylosing spondylitis and inflammatory bowel diseases. *J Immunogenet* 4:167–175.
333. Linssen A (1990) B27+ disease versus B27-disease. *Scand JRheumatol Suppl* 87:111–119.
334. Khan MA (1991) Heterogeneity and a wider spectrum of ankylosing spondylitis and related disorders. In: Lipsky PE, Taurog JD (eds) *HLA-B27+ Spondylarthropathies*. Elsevier, Amsterdam, pp 133–141.
335. Sarau A, de Saint-Pierre V, Baron D, Valls I, Koreichi D, Youinou P, Le Goff P (1995) The HLA-B27 antigen-spondyloarthropathy association. Impact on clinical expression. *Rev Rhum Engl Ed* 62:487–491.
336. Awada H, Abi-Karam G, Baddoura R, Okais J, Attoui S (2000) Clinical, radiological, and laboratory findings in Lebanese spondyloarthropathy patients according to HLA-B27 status. *Joint Bone Spine* 67:194–198.
337. Khan MA, Kushner I, Braun WE (1977) Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 20:909–912.
338. Reynolds TL, Khan MA, van der Linden S, Cleveland RP (1991) Differences in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentrations of serum IgA, C reactive protein, and haptoglobin. *Ann Rheum Dis* 50:154–157.
339. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1930-1936. doi:10.1136/ard.2011.152975.
340. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol psychiatry*. 2003;54:216–226.
341. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med*. 2001;134:917–925.
342. Geenen R, Newman S, Bossema ER, et al. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:305–319.
343. Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*. 2010;6:205–212.
344. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:147–155.
345. Martindale J, Smith J, Sutton CJ, et al. Disease and psychological status in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1288–1293.
346. Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, et al. Psychological correlates of self-reported functional limitation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R182.
347. Brionez TF, Assassi S, Reveille JD, et al. Psychological correlates of self-reported disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:829–834.
348. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2011;31:795–800.
349. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM (2000) Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 160–19:2969–2975.
350. Santos H, Brophy S, Calin A (1998) Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? *J Rheumatol* 25–11:2156–2160.
351. Falkenbach A (2003) Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 84–3:382–383.
352. Karapolat H, Akkoc Y, Sari I, Eyigor S, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N (2008) Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol* 27–6:695–700.

353. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1207–121.
354. Heiberg MS, Lie E, van der Heijde D, et al. A substantial proportion of AS patients respond to TNF inhibitors despite not fulfilling the criteria for initiating anti-TNF therapy according to the ASAS/EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):631.
355. Hamdi W., Dhouha A., et al. Health-related Quality of Life Assessment on 100 Tunisian Patients with Ankylosing Spondylitis using the SF-36 Survey. *Oman Medical Journal* (2012) Vol. 27, No. 6: 455-460.
356. Machado P., Landewe R. et al, A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1758–1764.
357. Ozdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status. *Rheumatol Int* 2011;31:605–10.
358. Turan Y, Duruöz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2007 ; 27 : 895 – 9.
359. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;49(4):483-487.
360. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Health-related quality of life in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011 May;30(5):673-677.
361. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002 Dec;61(Suppl 3):iii40-iii50.
362. Hermann J, Muller T, Yazdani-Biuki B, Aringer M, Herold M, Ebner W, et al. High disease activity of ankylosing spondylitis in the community before the introduction of tumour necrosis factor blockers. *Ann Rheum Dis* 2007 Apr;66(4):561-562.
363. Han C, Smolen JS, Kavanaugh A, et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2007;9:103.
364. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003 15; 49(4): 483–7.
365. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database. *J Rheumatol* 2000; 27: 613–22.
366. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 247–55.
367. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewé R, Schouten H et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1033–9.
368. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, van der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1178–84.
369. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988; 15:302–7.
370. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barca N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23(3): 121–6.
371. Davis JC, Van der Heijde D, Dougados M et al (2005) Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 53:494–501.
372. Akbulut Aktekin L, Eser F, Malhan S et al (2009) A comparison of four different HRQoL generic questionnaire in five different patient groups. *Rheumatol Int* 30:63–67
373. Vesovic-Potic V, Mustur D, Stanisavljevic D et al (2009) Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 29:879–884
374. Ward MM (1999) Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 12:247–255
375. Dagfinrud H, Mengshoel AM, Hagen KB et al (2004) Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann Rheum Dis* 63:1605–1610.
376. Zhu TY, Tam LS, Lee VW et al (2008) Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Hong Kong. *Rheumatology* 47:1422–1425.

377. Gran JT, Ostensen M. Spondylarthritides in females. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1998. Volume 12, no 4. Balliere Tindall.
378. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis-the female aspect. *J Rheumatol*. 1998;25(1):120-4.

ABSTRACT

Background: Ankylosing spondylitis (AS) is a progressive, chronic inflammatory rheumatic disease, pertaining to the group of Spondylarthritis. This disorder affects mainly the sacroiliac joints, different regions of the vertebral column and less frequently peripheral joints and internal organs; SA is about 3 times more common in males than in females and starts usually by late adolescence or in the early years of adulthood. The severe functional limitations observed in Ankylosing spondylitis are not only the result of the predominating spinal disorders but also the result of extraspinal disease manifestations like - peripheral arthritis, cardiac and neurological involvement, inflammatory bowel disease and uveitis. Chronic pain and invalidity adversely affect the quality of life (QoL) of patients with AS.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the health related quality of life in patients with active Ankylosing Spondylitis

Methods: 110 patients were included in this cross sectional study. All patients were diagnosed with AS based upon the modified New York diagnostic criteria. Trained rheumatologists diagnosed these patients by examining them physically; reviewing their x-rays in order to assess the presence of sacroiliac arthritis, bamboo spine and syndesmophytes. All relevant biochemical and immunological tests were ordered and evaluated. Patients were stratified according to their BASDAI scores and those with BASDAI ≥ 4 were considered with active disease. Health related quality of life was measured with a generic: SF-36 and specific: ASQoL instrument.

Results: There were 90 males (81.8%) and 20 females in this group (18.2%). Patients mean age was (42.23 \pm 9.93) and disease duration (12.22 \pm 5.63). Patients with BASDAI ≥ 4 had a decreased health related quality of life and statistically significant changes were observed for other variables too.

Conclusions: Studies show that active disease affects negatively Ankylosing Spondylitis patients quality of life. These patients should receive treatment in accordance with approved national guidelines and international recommendations; they should exercise regularly and maintain proper posture. Medical personnel should be aware of the fact that the mental and physical functioning of these patients is affected by the underlying pathology and their quality of life decreased. Patients should get information regarding all aspects of this pathology and obtain all the institutional support that they need to face this chronic and invalidating disorder.