

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sanja Milutinović

**ZNAČAJ POWER DOPPLER
ULTRAZVUČNOG PREGLEDA ZA
DIJAGNOZU PERIFERNIH ENTEZITISA
KOD BOLESNIKA SA
SPONDILOARTRITISIMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2015.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Sanja Milutinovic

**VALUE OF THE POWER DOPPLER
ULTRASOUND FINDINGS FOR
DIAGNOSIS OF THE PERIPHERAL
ENTHESITIS IN PATIENTS WITH
SPONDYLOARTHRITIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015.

MENTOR:

1. **Prof. dr Nemanja Damjanov**, redovni profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Nada Vujasinović Stupar**, redovni profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Goran Radunović**, docent interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Nada Pilipović**, profesor interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Nemanji Damjanovu, mentoru ovoga rada, dugujem najveću zahvalnost za nesebične stručne savete, pomoć i podršku koju mi je pružao tokom celog perioda istraživanja i izrade doktorske disertacije.

Profesorki Nadi Vujasinović Stupar zahvaljujem na veoma korisnim sugestijama u toku izrade ovog rada i na prijateljskim i stručnim savetima u toku svakodnevnog kliničkog rada.

Docentu Goranu Radunoviću dugujem ogromnu zahvalnost za prijateljsku, stručnu i nesebičnu pomoć, za vreme i trud koji je uložio u sprovođenju svih aspekata ultrazvučnog pregleda tokom ovog istraživanja.

Profesorki Nadi Pilipović dugujem ogromnu zahvalnost što mi je omogućila i pružala, do svog odlaska u penziju, svaku vrstu stručne podrške u mom profesionalnom radu na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Zahvaljujem joj na sveobuhvatnim i korisnim sugestijama pri završnoj izradi ove disertacije.

Mojoj kolegici, mr sci. med. dr Maji Zlatanović dugujem veliku zahvalnost na nesebičnoj pomoći i vremenu koje je utrošila u kliničkom ispitivanju bolesnika kao “slepi” klinički istraživač.

Medicinskoj sestri Dragani Janačković dugujem ogromnu zahvalnost na pomoći u praktičnoj i komplikovanoj organizaciji ovog istraživanja.

Asistentkinji Matematičkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Kristini Veljković dugujem neizmernu zahvalnost na energiji, posvećenosti i vremenu koje je uložila radeći na statističkim analizama rezultata ove disertacije.

Gordani Ristanović, referentu za komunikaciju Instituta za reumatologiju u Beogradu, zahvaljujem na prijateljstvu i pomoći u tehničkoj obradi završene doktorske disertacije.

Zahvaljujem svim svojim kolegicama i kolegama sa Instituta za reumatologiju koji su mi pomogli da sakupim neophodan broj bolesnika za ovo istraživanje.

Bez podrške mojih roditelja i bez ljubavi moje dece ovog rada ne bi bilo.

*Onima koji su mi dali sve,
mojim roditeljima, Boriki i Ranku,
i mojoj deci, Simonidi, Marku i Dimitriju*

ZNAČAJ POWER DOPPLER ULTAZVUČNOG PREGLEDA ZA DIJAGNOZU PERIFERNIH ENTEZITISA KOD BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA

Sanja Milutinović

SAŽETAK

Uvod. Ultrazvuk ima važnu ulogu za dijagnozu perifernog entezitisa kod bolesnika sa spondiloartritisima (SpA) jer je dokazano da je senzitivniji i specifičniji dijagnostički metod od kliničkog nalaza entezitisa.

Cilj: Utvrditi razlike u ultrazvučnim karakteristikama entezitisa kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike sa reumatoidnim artritismom (RA) i bolesnike sa mehanički uslovljenim entezitismom (MRE).

Metodologija: Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, duplo slepa studija. Istraživanje je obuhvatilo 127 bolesnika sa postavljenom dijagnozom entezitisa od strane ordinirajućeg reumatologa. Među ispitivanim bolesnicima bilo je 75 bolesnika sa SpA, 26 bolesnika sa RA i 26 bolesnika sa MRE. Bolesnici su dolazili na 4 predviđene vizite u toku 6 meseci. Pored demografskih podataka, istraživanje je obuhvatilo analiziranje kliničkih, laboratorijskih i radiografskih nalaza, pokazatelja aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti bolesnika. Na svakoj viziti klinički pregled obavljao je jedan reumatolog, a ultrazvučno ispitivanje enteza dvoje ultrasonografista. Reumatolog i ultrasonografisti nisu znali osnovnu dijagnozu bolesti, mesto entezitisa, laboratorijske, radiografske, kliničke i ultrazvučne nalaze. Klinički i ultrasonografski su ispitivane obostrano sledeće enteze: plantarne fascije (PF), Ahilove tetive (AT), gornjeg pripoja ligamenta patele (GLP), donjeg pripoja ligamenta patele (DLP), tetive kvadricepsa (TK), tetive gluteusnih mišića (TGM), zajedničke tetive ekstenzora podlaktice (ZTEP), zajedničke tetive fleksora podlaktice (ZTFP) i tetive tricepsa (TT). Na svakoj viziti, u toku istraživanja, oboje ultrasonografista su kod svakog od 127 bolesnika pregledali svaku od navedenih 18 enteza u longitudinalnoj i transverzalnoj ravni. Ultrazvučne znake entezitisa predstavljali su: (1) povećana debljina enteze, (2) hipoehogenost sa istovremeno prisutnim gubitkom normalne fibrilarne strukture enteze,

(3) entezofit, (4) PD signal u nivou enteze ($< 2\text{mm}$ od korteksa kosti) i (5) erozija. U cilju razlikovanja bolesnika sa entezitisom koji imaju SpA od bolesnika sa entezitisom koji nemaju SpA kreiran je globalni ultrazvučni entezitisni skor koji smo nazvali - Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES). Prediktivna vrednost svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa za dijagnozu SpA koja čini BUSES određena je pomoću logističko regresione analize i ROC (receiver operating characteristic) krive i izražena je u poenima na sličan način: (1) odsustvo, tj. prisustvo povećane debljine enteze, hipohogenosti i entezofita bodovano je sa 0, tj. sa 1 poenom; (2) odsustvo, tj. prisustvo PD signala i erozija bodovano je sa 0, tj. sa 4 poena. Zbir poena koji izražavaju ultrazvučne znakove entezitisa na zahvaćenim entezama čine BUSES vrednost. Za poređenje BUSES vrednosti između bolesnika sa SpA i bolesnika bez SpA bio je korišćen Welch t-test za nezavisne uzorke. Da bi smo ispitali da li izbor ispitivanih enteza ultrazvukom utiče na razlikovanje bolesnika sa entezitisom koji imaju SpA od bolesnika koji imaju entezitis, ali nemaju SpA formirali smo pet grupa različitih kombinacija enteza. Grupe enteza su formirane u skladu sa najčešće zahvaćenim entezama kod bolesnika sa SpA i u skladu sa najnovijim preporukama stručnjaka iz ove oblasti. Validnost BUSES-a određena je njegovom senzitivnošću i specifičnošću. Za graničnu vrednost koja omogućava razlikovanje bolesnika sa SpA od bolesnika koji nemaju SpA, izabrana je najmanja BUSES vrednost sa specifičnošću od najmanje 90%. Granična BUSES vrednost određivana je za svaku grupu enteza. Za poređenje senzitivnosti i specifičnosti granične vrednosti BUSES-a između ispitivanih grupa enteza korišćen je Cochran Q-test. U korelacionim analizama računati su Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije između BUSES vrednosti, ukupnog PD nalaza i pokazatelja aktivnosti bolesti. Za testiranje efekta vremena na ultrazvučne znake entezitisa i vrednosti BUSES-a korišćena je Brunner-Langerova neparametarska ANOVA. Pouzdanost BUSES-a između dvoje "slepih" ultrasonografista određivana je za svaku vizitu korišćenjem interklasnog koeficijenta korelacije. Izvodljivost BUSES-a određena je merenjem vremena potrebnog za njegovo izvođenje za svaku pojedinu grupu enteza.

Rezultati. Ukupno u toku studije urađeno je 18.288 ultrazvučnih evaluacija na navedenim entezama. U rezultatima je ukupno obrađeno 91.440 nalaza ultrazvučnih znakova entezitisa. U toku studije ukupno je urađeno 182.880 preseka svih

ultrazvučnih znakova entezitisa na pregledanim entezama. Povećana debljina enteze, hipoeohogenost i pozitivan PD nalaz na entezi AT statistički značajno češće su se nalazili kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnika bez SpA ($p < 0,001$). Ultrazvučni nalazi entezofita i erozija na entezi Ahilove tetive nisu bili statistički značajno češći kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA. Nijedna izolovana ultrazvučna karakteristika entezitisa na entezama PF, KT, PPT, DPT, GT, ZTE, ZTF I TT nije pokazala statistički značajnu razliku u učestalosti javljanja između grupa bolesnika. Prisustvo ukupnog pozitivnog PD nalaza i erozija na više enteza bili su jedini ultrazvučni znaci entezitisa koji su se statistički značajno češće nalazili kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($p < 0,001$). Ultrazvukom i radiografijom su se u sličnom procentu detektovali entezofiti, ali ultrazvukom su se višestruko češće detektovale erozije na entezama nego što su one detektovane na radiografskim nalazima enteza. Prediktivna vrednost za SpA svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa koji čine BUSES nije zavisila od broja ili kombinacije enteza u ispitivanim grupama enteza. Statistički značajna razlika u vrednostima BUSES-a između bolesnika sa SpA i bolesnika bez SpA postojala je kod svih grupa enteza ($p < 0,001$). BUSES i ukupan PD nalaz korelisali su slabo sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim nalazom entezitisa, vrednostima BASFI, BASMI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP. BUSES je pokazao vrlo visoku specifičnost (90,2-96,1%) za graničnu vrednost ≥ 7 za dijagnozu SpA kod svake grupe enteza. Nije bilo statistički značajne razlike u visokoj specifičnosti BUSES za dijagnozu SpA između pet grupa enteza. BUSES je bio u stanju da registruje promene ultrazvučnih znakova entezitisa između predviđenih vizita tokom vremena praćenja ($p < 0,001$). Slaganje između dvoje ultrasonografista bilo je odlično. Raspon vrednosti ICC kretao se od 0,978 do 0,993. BUSES je zahtevao 5-20 minuta za izvođenje zavisno od broja ispitivanih enteza.

Zaključci. Ultrazvučni znaci akutnog entezitisa samo na entezi Ahilove tetive statistički su značajno češće prisutni kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA. Nalaz PD signala i erozije na više enteza su jedini ultrazvučni znaci entezitisa čije je prisustvo statistički značajno češće kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA. Nalaz PD signala na entezi značajan je za dijagnozu inflamatornog entezitisa. BUSES je validan, diskriminaciono moćan, pouzdan i lako izvodljiv globalni ultrazvučni entezitisni skor. Visoka specifičnost BUSES-a za dijagnozu SpA sa

graničnom vrednošću ≥ 7 omogućava da se sa velikom sigurnošću bolesnici sa entezitisom klasifikuju u grupu bolesnika koji imaju SpA i grupu bolesnika koji nemaju SpA. Visoka specifičnost BUSES-a ne zavisi od izbora ispitanih enteza. Primena BUSES-a ima potencijalno veliku važnost za ranije postavljanje definitivne dijagnoze SpA, posebno kod bolesnika koji imaju entezitis kao jedini simptom SpA u dugom vremenskom periodu .

Ključne reči: *ultrazvuk, entezitis, PD nalaz, ultrazvučni entezitisni skor, spondiloartritis*

VALUE OF THE POWER DOPPLER ULTRASOUND FINDINGS FOR DIAGNOSIS OF THE PERIPHERAL ENTHESITIS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS

Sanja Milutinovic

SUMMURY

Introduction. Ultrasound (US) has an important role for diagnosis of the enthesitis in spondyloarthritis (SpA) because it is proved to be a more sensitive and more specific diagnostic tool than clinical examination.

Objectives. To identify the differences in ultrasound characteristics of enthesitis in patients (pts) with SpA compared to patients with rheumatoid arthritis (RA) and patients with mechanically related enthesitis (MRE). To determine the relationship between ultrasound and Power Doppler (PD) findings of the peripheral enthesitis with clinical and radiographic findings of the peripheral enthesitis.

Methods. This prospective, blinded study included 127 pts with enthesitis (76 pts with SpA, 26 pts with rheumatoid arthritis, 25 pts with mechanically-related enthesitis). Demographic, clinical, laboratory and radiographic findings, as well as values of the diseases activity and functional indexes were summarized. Data were summarized by descriptive statistics (frequencies, mean and standard deviation). The entheses of the plantar fascia (PF), the Achilles tendon (AT), the patellar tendon distal (PTD) and the patellar tendon proximal (PTP) insertion, the quadriceps tendon (QT), the gluteus tendons (GT) on the greater trochanter, the common extensor tendon (CET) on the lateral epicondyle, the common flexor tendon (CFT) on the medial epicondyle, and the triceps tendon (TT) were examined bilaterally by clinical and US examination. Clinical rheumatologist and two US operators were blind to clinical diagnosis, sites of the enthesitis, laboratory, radiographic and US findings. The operators assessed enthesitis thickness, echogenicity, enthesophytes, PD signal and erosions. Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to determine the predictive value of each enthesitis lesion for diagnosis of SpA. The best predictive value for SpA was accomplished when absence and presence of increased thickness, hypoechogenicity and enthesophytes were scored as 0 and 1; absence and presence of

PD and erosions were scored as 0 and 4. Belgrade Ultrasound Enthesitis Score (BUSES) represents a cumulative score of derived enthesitis scores at examined entheses. Comparisons of BUSES between pts with SpA and pts without SpA were performed using independent-samples Welch t-test. Validity of BUSES for SpA diagnosis was evaluated by sensitivity and specificity. To determine the best BUSES cut-off point which is able to make the discrimination between pts with SpA and pts without SpA, sensitivity, specificity, percentage of correctly classified cases, positive and negative likelihood ratios were calculated. Cut-off point was chosen as the smallest value of the BUSES with specificity of at least 90%. To determine which choice of entheses are the most relevant in examination of pts with SpA, five groups of entheses were formed according to the most affected entheses in pts with SpA and to the latest experts recommendations. BUSES was determined for each of the groups of entheses. Sensitivity and specificity of BUSES between groups of entheses were compared using the Cochran Q-test. Pearson's and Spearman's coefficient of the correlation was calculated to determine correlation between BUSES as well as PD findings and parameters of the diseases activity. Testing the effect of time on the US signs of enthesitis and BUSES values were calculated using Brunner-Langer nonparametric ANOVA. The reliability was analyzed by intra-class-correlation coefficient (ICC) between two blinded operators. Feasibility was evaluated by recording the time spent by the operators.

Results. 18. 288 assessments on the entheses by US were done in this study. There were analyzed 91.440 findings of the US signs of the enthesitis. There were assessed 182.880 planes of the US signs of the enthesitis on the examined entheses. The increased thickness, hypoehogenicity and positive PD findings of the Achilles tendon entheses were statistically significant more frequently in pts with SpA compared to pts without SpA ($p < 0.001$). There were no statistically significant differences in the frequency of ultrasound findings of chronic changes of the Achilles tendon enthesitis between pts with SpA and pts without SpA. None of the isolated ultrasound signs of enthesitis on the entheses of PF, PTD, PTP, QT, GT, CET, CFT and TT showed no statistically significant difference between the groups of the patients. The presence of the positive PD findings and erosion on more than one entheses were the only US signs of enthesitis that were statistically significantly more frequently in pts with SpA than in pts without SpA (p

<0.001). Ultrasound and radiography detected enthesophytes in a similar percentage, but ultrasound detected erosion on entheses much more often than radiography.

The best predictive value of each US sign of enthesitis for SpA in BUSES was the same for each of the groups of entheses, regardless of the number or the composition of the entheses. For all considered groups of the entheses, the difference between medians of BUSES in pts with SpA and pts without SpA was statistically significant ($p < 0.001$). BUSES cut-off value ≥ 7 has shown high specificity (90.2-96.1%) for SpA in each group of entheses, with no significant difference between groups. BUSES and total PD findings were correlated poorly with the duration of disease, clinical findings of the enthesitis, values of the BASFI, BASMI, ASDAS-SE and ASDAS-CRP. BUSES was able to register the changes of US signs of acute enthesitis between planned visits during follow-up ($p < 0.001$). Agreement between blinded US operators was excellent. Intra-class correlation coefficient (ICC) was 0.990 with 95% CI (0.985, 0.993). The BUSES requires up to 20 min to perform.

Conclusion. The ultrasound signs of acute enthesitis only on the Achilles tendon enthesitis were statistically significant more frequently present in patients with SpA compared to patients without SpA. The presence of the positive PD findings and erosion on more than one enthesitis were the only ultrasound signs of enthesitis that were statistically significant more frequently in patients with SpA than in patients without SpA. Detection of the positive PD finding on the enthesitis is significant for diagnosis of the inflammatory enthesitis. BUSES is valid, discriminatory powerful, reliable and feasible global ultrasound enthesitis score. High specificity of BUSES cut off value ≥ 7 for diagnosis of SpA allows clinicians to correctly classify patients with enthesitis who have SpA from patients with enthesitis who have no SpA. High specificity of BUSES is regardless of the number or choice of the examined entheses. The BUSES could be used to reduce the time between the onset of suspected and established diagnosis of SpA, especially for the patients with peripheral enthesitis as the singly symptom of SpA over a long time period. We strongly believe that ultrasound examination of entheses should be indispensable in management of SpA.

Key words: *ultrasound, enthesitis, PD finding, ultrasound enthesitis score spondyloarthritis,*

SADRŽAJ

	Strana
1. UVOD.....	1
1.1. Muskuloskeletni ultrazvuk.....	1
1.1.1. Kratka istorija razvoja ultrasonografije.....	1
1.1.2. Ultrazvučni aparat.....	2
1.1.3. Ultrazvučna slika.....	3
1.1.4. Dopler metoda.....	3
1.1.5. Power Doppler (PD) metoda.....	5
1.1.5.1 Parametri PD pregleda.....	6
1.1.5.1.1 PD frekvencija.....	6
1.1.5.1.2 Colour box.....	6
1.1.5.1.3 Pulsno ponavljanje frekvencije.....	7
1.1.5.1.4. Prioritet aparata za boje.....	7
1.1.5.1.5. Filter.....	7
1.1.5.1.6. Pojačanje.....	7
1.1.5.1.7. Postojanost nalaza.....	8
1.1.5.1.8. Zona fokusa.....	8
1.1.6. Ultrazvučne karakteristike tkiva muskuloskeletnog sistema....	9
1.1.6.1. Ultrazvučne karakteristike subkutanog tkiva.....	9
1.1.6.2. Ultrazvučne karakteristike fascije.....	10
1.1.6.3. Ultrazvučne karakteristike skeletnog mišića.....	10
1.1.6.4. Ultrazvučne karakteristike zglobne hrskavice.....	11
1.1.6.5. Ultrazvučne karakteristike sinovijske tečnosti i sinovije.....	11
1.1.6.6. Ultrazvučne karakteristike tetive.....	12
1.1.6.7. Ultrazvučne karakteristike ligament.....	12
1.1.6.8. Ultrazvučne karakteristike enteze.....	13
1.1.6.9. Ultrazvučne karakteristike burze.....	14
1.1.6.10. Ultrazvučne karakteristike kortikalne kosti.....	14
1.1.7. Značaj primene ultrazvuka u reumatologiji.....	14
1.2. Spondiloartritis.....	15
1.2.1. Definicija spondiloartritisa.....	15

1.2.2.	Kliničke klasifikacije spondiloartritisa.....	15
1.2.3.	Epidemiologija spondiloartritisa.....	22
1.2.4.	Etiopatogeneza spondiloartritisa.....	23
1.2.5.	Kliničke karakteristike spondiloartritisa.....	26
1.2.5.1.	Sakroiliitis.....	26
1.2.5.2.	Spondilitis i spondilodiscitis.....	26
1.2.5.3.	Entezitis.....	28
1.2.5.3.1.	Definicija i građa enteze.....	28
1.2.5.3.2.	Enteza kao organ.....	29
1.2.5.3.3.	Definicija entezitisa.....	30
1.2.5.3.4.	Kliničke karakteristike entezitisa.....	30
1.2.5.3.5.	Kliničke procene entezitisa (Klinički entezitisni indeksi).....	30
1.2.5.3.6.	Vizuelizacije karakteristike entezitisa na radiografskim nalazima, nalazima magne tene rezonance i scintigrafskim nalazima.....	32
1.2.5.3.7.	Ultrazvučne karakteristike entezitisa.....	35
1.2.5.3.8.	Ultrazvučne procene entezitisa (Ultrazvučni entezitisni skorovi)	35
1.2.5.4.	Artritis.....	40
1.2.5.5.	Daktilitis.....	40
1.2.5.6.	Promene na koži i sluzokoži.....	40
1.2.5.7.	Infekcije gastrointestinalnog i urinarnog trakta.....	41
1.2.5.8.	Akutni prednji uveitis.....	41
1.2.5.9.	Enteropatijske bolesti.....	42
1.2.6.	Podgrupe spondiloartritisa.....	42
1.2.6.1.	Ankilozirajući spondilitis.....	42
1.2.6.2.	Psorijazni artritis.....	43
1.2.6.3.	Reaktivni artritis.....	43
1.2.6.4.	Enteropatijski artritis.....	44
1.2.6.5.	Nediferentovani spondiloartritis.....	44
1.2.7.	Praćenje i merenje aktivnosti spondiloartritisa.....	45
1.2.8.	Lečenje spondiloartritisa	50
1.2.8.1.	Medikamentno lečenje	50
1.2.8.1.1.	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)	50

1.2.8.1.2.	Glikokortikoidni lekovi.....	50
1.2.8.1.3.	Lekovi koji menjaju tok bolesti.....	51
1.2.8.1.4.	Antagonisti faktora nekroze tumora alfa (TNF- α)	51
1.2.8.1.5.	Lečenje ekstra-artikularnih manifestacija i pridruženih bolesti..	52
1.2.8.2.	Nemedikamentno lečenje.....	52
1.2.8.3.	Hirurško lečenje.....	52
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	53
3.	BOLESNICI I METODE.....	54
3.1.	Bolesnici.....	54
3.2.	Procenu bola, ukočenosti, funkcionalne sposobnosti bolesnika i aktivnosti bolesti.....	55
3.3.	Kliničko ispitivanje enteza, zglobova i kičmenog stuba.....	55
3.4.	Laboratorijski nalazi.....	56
3.5.	Kompozitni pokazatelji aktivnosti bolesti.....	56
3.6.	Radiografski nalazi.....	57
3.7.	Ultrazvučno ispitivanje.....	58
3.7.1.	Ultrazvučni aparat.....	58
3.7.2.	Ultrazvučni pregled enteza.....	58
3.7.3.	Ultrazvučni Entezitisni Skor.....	61
3.7.3.1.	Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES)	61
3.8.	Statistička analiza	63
4.	REZULTATI.....	66
4.1.	Demografske karakteristike bolesnika.....	66
4.2.	Laboratorijski nalazi.....	67
4.3.	Kliničke karakteristike bolesnika.....	68
4.4.	Radiografski nalazi.....	70
4.5.	Procena aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti bolesnika.....	72
4.6.	Ultrazvučni znaci entezitisa.....	73
4.6.1.	Ultrazvučni znaci entezitisa Ahilove tetive.....	73
4.6.2.	Ultrazvučni znaci entezitisa plantarne fascije.....	75
4.6.3.	Ultrazvučni znaci entezitisa gornjeg pripoja ligamenta patele.....	6 77
4.6.4.	Ultrazvučni znaci entezitisa donjeg pripoja ligamenta patele.....	78

4.6.5.	Ultrazvučni znaci entezitisa tetive kvadricepsa.....	79
4.6.6.	Ultrazvučni znaci entezitisa tetiva glutealnih mišića.....	79
4.6.7.	Ultrazvučni znaci entezitisa zajedničke tetive ekstenzora podlaktice.....	80
4.6.8.	Ultrazvučni znaci entezitisa zajedničke tetive fleksora podlaktice.....	81
4.6.9.	Ultrazvučni znaci entezitisa tetive tricepsa.....	82
4.6.10.	Ultrazvučni nalazi jednostranog i obostranog entezitisa.....	82
4.6.11.	Ultrazvučni nalazi više istovremeno prisutnih znakova entezitisa na svakoj od ispitanih enteza.....	84
4.6.12.	Ultrazvučni znaci entezitisa pojedinačno prisutni na ispitanim entezama.....	86
4.7.	Vrednosti Beogradskog Ultrazvučnog Entezitisnog Skora (BUSES)	88
4.7.1.	Deskriptivni nalazi.....	89
4.7.2.	Senzitivnost, specifičnost i granična vrednost	90
4.7.3.	Korelaciona analiza.....	94
4.7.4.	Diskriminaciona analiza praćenja promena tokom vremena.....	98
4.7.5.	Analiza pouzdanosti.....	106
4.7.6.	Analiza izvodljivosti	106
5.	DISKUSIJA.....	107
6.	ZAKLJUČCI.....	128
7.	LITERATURA.....	130

1. UVOD

1.1. Muskuloskeletni ultrazvuk

Razvoj tehnološki visoko kvalitetnih ultrazvučnih aparata sa visokom prostornom rezolucijom doveo je, poslednjih dvadeset godina, do dramatičnog porasta upotrebe muskuloskeletnog ultrazvuka (UZ) u reumatologiji. Dinamični razvoj u ovoj oblasti omogućio je detekciju zapaljenskih i strukturnih promena tkiva. To je značajno uticalo na mogućnost ranijeg postavljanja dijagnoze bolesti, praćenje toka bolesti i efekata lečenja.

1.1.1. Kratka istorija razvoja primene ultrazvuka

Zvuk koji ljudsko uho može da čuje ima frekvenciju koja se kreće od 20 do 20000 Herca (Hz). Ultrazvuk je zvuk koji ima frekvenciju veću od frekvencije koja je čujna za ljudsko uho. U medicini se danas koristi ultrazvuk sa frekvencijom od 2-20 MHz.

Praktičnu primenu ultrazvuka omogućile su osobine piezoelektričnih kristala koji se nalaze u sondi ultrazvučnog aparata. Piezoelektrične kristale otkrila su 1880. god. braća Žak i Pjer Kiri.

Posle prve značajne primene upotrebe ultrazvuka u potrazi za olupinom Titanika 1912. god, koja je doduše tada bila neuspešna, značajan razvoj i primenu ultrazvučni aparati imali su za vreme I i II svetskog rata. U tom periodu ultrazvuk je korišćen za otkrivanje podmornica.

Prvi put je UZ upotrebljen u medicinske dijagnostičke svrhe 1942. godine, da bi 1956. godine. bila napravljena prva pokretna sonda koja je davala dvodimenzionalnu sliku. Međutim, rad u kome je opisan značaj primene ultrazvuka za razlikovanje Bekerove ciste od tromboflebitisa, objavljen 1972. godine, smatra se prvim radom u kome je pokazana neposredna klinička vrednost primene ultrazvuka u medicini (1, 2).

1.1.2. Ultrazvučni aparat

Najvažniji deo ultrazvučnog aparata jeste sonda. Dovođenjem električne energije u sondu dolazi do vibracije piezoelektričnih kristala u sondi. Vibracijom piezoelektrični kristali emituju ultrazvuk određene frekvencije. Pored toga, dovođenjem mehaničke energije na piezoelektrične kristale dolazi do stvaranja električnih potencijala. Upravo ove karakteristike piezoelektričnih kristala čine sondu ultrazvučnog aparata idealnom za primenu u medicini, jer je sonda istovremeno i emiter i prijemnik za ultrazvučne talase.

Postoji nekoliko vrsta sondi koje se danas koriste u kliničkom radu. Izuzev endokavitarnih sondi, sve ostale vrste sondi, linearne, konveksne i sektorske, postavljaju se na kožu bolesnika. Na taj način omogućeno je da se ultrazvučni snop usmeri u telo. Dubina prodora ultrazvučnog snopa zavisi od strukture tkiva i organa na putu kojim prolazi snop. Različita tkiva i organi imaju različiti akustični otpor. Akustični otpor tkiva i organa zavisi od njihove gustine i elastičnosti. Postojanje različitog akustičkog otpora tkiva i organa je, zapravo, razlog zbog koga smo u stanju da pomoću ultrazvuka vidimo i međusobno razlikujemo različite strukture.

Prolazeći kroz različita tkiva ultrazvučni snop gubi svoju mehaničku energiju. Gubitak (atenuacija) energije veći je kod viših ultrazvučnih frekvencija u odnosu na niže frekvencije. Međutim, kod viših ultrazvučnih frekvencija razlikovanje malih promena i detalja mnogo je bolje. Zato se za prikaz i analizu detalja u površinskim tkivima koriste visokofrekventene sonde, dok se za prikaz duboko smeštenih struktura i organa koriste niskofrekventne sonde.

Na granici mekih tkiva sa kostima ili sa vazduhom dolazi do skoro potpunog odbijanja (refleksije) ultrazvučnog snopa. Zbog toga nismo u mogućnosti da vidimo strukture i promene koje se nalaze ispod ili iza kosti, niti promene u samim kostima.

Na dodirnoj površini solidnih tkiva, zbog njihove različite elastičnosti i gustine, dolazi do delimične refleksije, prelamanja i menjanja pravca ultrazvučnog snopa. Reflektovani deo ultrazvučnog snopa vraća se ka piezoelektričnim kristalima koji se nalaze u sondi. Tu se obavlja konverzija mehaničke energije ultrazvuka u električnu energiju. Nakon softverske obrade pristiglih informacija u računaru ultrazvučnog aparata vidimo sliku ispitivane regije na ekranu (3-6).

1.1.3. Ultrazvučna slika

Ultrazvučna slika koja se vidi na ekranu ultrazvučnog aparata predstavlja elektronski obrađene ultrazvučne signale koji su pristigli iz tkiva koje se ispituje. Ultrazvučna slika može biti prikazana u više modaliteta. Jedan od modaliteta je tzv. B-mod, tj. "siva" (grey) slika. Ovim modalitetom omogućeno je da posmatrane strukture vidimo kao dvodimenzionalnu sliku sastavljenu od mnogobrojnih tačaka različite svetline (od svetlih, preko različite nijanse sivih, pa do crnih). Svetlina tačaka zavisi od amplitude i intenziteta kojom je ultrazvučni snop reflektovan sa dodirnih površina tkiva sa različitim akustičnim otporom.

Pojedinačne slike koje se emituju na ekranu, kako se ultrazvučni signali vraćaju prema sondi, na ekranu se vide kao neprekidna, kontinuirana slika u realnom vremenu (real-time). Zbog ovih karakteristika ultrazvučnog aparata, slika posmatrane strukture na ekranu odgovara anatomskom izgledu i položaju te strukture. U kardiologiji se, pored B-moda, svakodnevno koristi i M-mod kojim se prikazuju strukture koje se veoma brzo kreću.

Muskuloskeletni UZ nam daje informacije o izlivu u zglobovima, proliferaciji sinovijalnog tkiva, promenama na mišićima, tetivama, ligamentima, perifernim nervima, zglobnoj hrskavici i površini kostiju.

Bogatstvo informacija o patološkim procesima struktura koje su zahvaćene reumatskim bolestima razlog su široke primene ultrazvuka u dijagnostici, praćenju aktivnosti bolesti i efekata lečenja bolesnika u reumatologiji (2).

1.1.4. Dopler metoda

Dopler metoda ultrazvučnog pregleda koristi se za analizu hemodinamike i protoka u krvnim sudovima. Dopler metoda zbog toga ima značajnu primenu u dijagnostici i praćenju muskuloskeletnih promena.

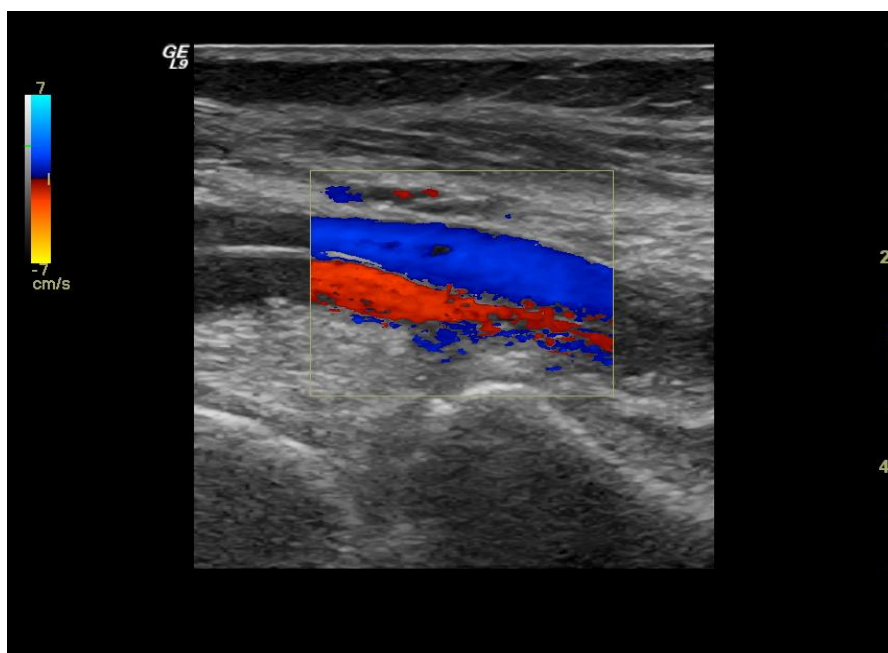
Osnovu za primenu ove metode ultrazvučnog pregleda predstavlja fizički fenomen, tzv. Doplerov efekat. Doplerov efekat predstavlja promenu u frekvenciji mehaničkog talasa koja nastaje prilikom odbijanja talasa od objekta koji se kreće u odnosu na prijemnik. Fenomen je dobio ime po naučniku koji ga je prvi opisao,

Kristijanu Dopleru.

Refleksija ultrazvučnog talasa uglavnom potiče sa površine eritrocita. Na osnovu Doplerovog efekta u mogućnosti smo da odredimo brzinu protoka u krvnom sudu (3, 7)

U vizuelizaciji muskuloskeletnih promena koriste se obično dva vida Dopler metode.

Jedan od njih je tzv. kolor Dopler (Coulor Doppler) metoda. Kolor Dopler metoda primenjuje Dopler efekat u kombinaciji sa realnom (real-time) slikom. Kolor Dopler metoda nam ukazuje i na pravac i na brzinu kretanja krvi. Crveni signali dobijeni ovom metodom govore o toku krvi koji je usmeren ka ultrazvučnoj sondi. Plavi signali govore o toku krvi koji je usmeren od ultrazvučne sonde (Slika 1).



Slika 1. Kolor Dopler slika arterije i vena poplitee (longitudinalni presek)

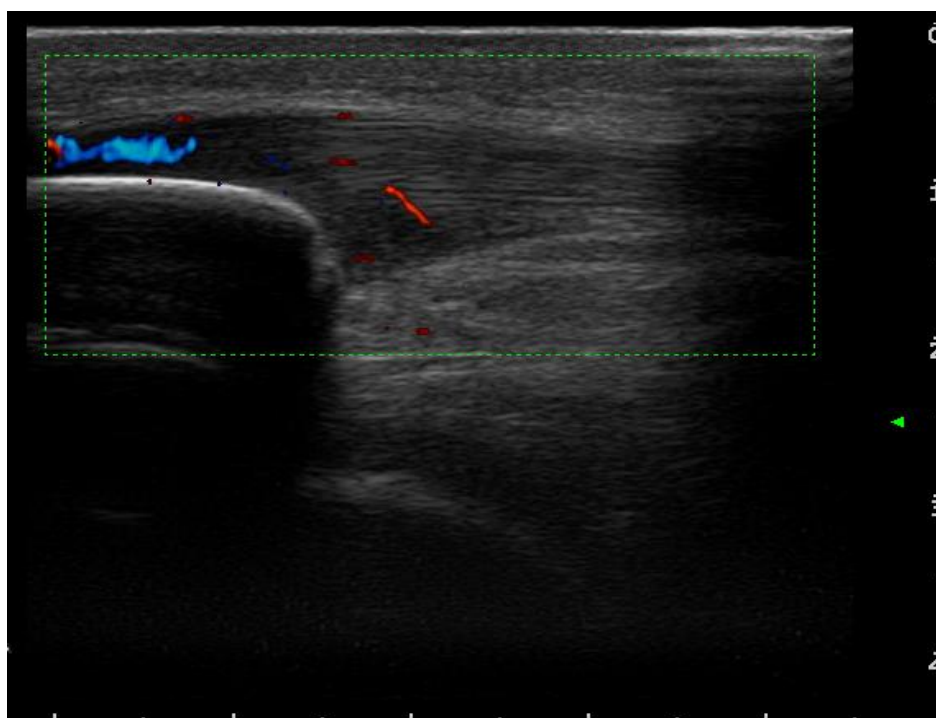
Glavni nedostatak ove metode je zavisnost kvaliteta analize protoka od ugla pod kojim se emituje ultrazvučni snop. Doplerov pomak je esponentijalna funkcija i zavisi od kosinusa ugla između upadnog ultrazvučnog snopa i krvnog suda. Smatra se da taj ugao ne treba da bude veći od 60 stepeni da bi analiza bila korektna.

1.1.5. Power Doppler metoda

Savremeni ultrazvučni aparati ne mogu se zamisliti bez posebnog vida Doplera, tzv. Power Doppler-a (PD).

Za razliku od informacija o smeru i brzini protoka krvi koje dobijamo pomoću kolor Doplera, kod PD metode dobijamo informacije o celokupnoj energiji, tj. amplitudi (power) Dopler signala koji dolaze iz određenog tkiva. Te informacije dobijamo iz velikog broja malih krvnih sudova i zbog toga, za razliku od kolor Doplera, PD nalaz ne zavisi od upadnog ugla ultrazvučnog snopa.

Zahvaljujući tome, PD nam daje informacije o ukupnom protoku u određenom delu posmatranog tkiva. Zahvaljujući PD u mogućnosti smo da imamo informacije o sporim protocima u veoma malim krvnim sudovima. U toku zapaljenskih procesa i procesa koji su praćeni neovaskularizacijom dolazi do povećanja broja upravo malih krvnih sudova u obolelom tkivu. Zbog svojih karakteristika primena PD-a je značajna za procenu stepena hiperemije, odnosno stepena zapaljenja u posmatranom tkivu (Slika 2).



Slika 2. PD signali u toku zapaljenskog procesa enteze Ahilove tetive

Detekcijom vaskularizacije pomoću PD-a olakšana je diferencijalna ultrazvučna

dijagnoza između proliferativnog zapaljenskog tkiva i fibrinskih struktura, tkivnog debrisa ili koaguluma, koja ponekada nije ni laka ni moguća pomoću “grey” slike (3, 8).

Značaj PD metode ogleda se i u njegovoj mogućnosti da bude pokazatelj progresije reumatskih bolesti. Naime, pozitivan PD nalaz kao pokazatelj zapaljenja pokazao se kao dobar faktor prognoze za razvoj erozivnih promena koje su kasnije videne radiografski (9, 10).

Velika osetljivosti PD metode je svakako, njena prednost, ali je ujedno i njena slabost, jer ukoliko nisu zadovoljeni svi parametri PD pregleda mogu se javiti brojni artefakti (11, 12).

1.1.5.1. Parametri PD pregleda

Smisao izbora odgovarajućih parametara PD pregleda je potreba da se maksimalno izbegnu artefakti i tako se poveća senzitivnost PD nalaza. Na taj način obezbeđuje se mogućnost da što je moguće ranije i što je moguće veći broj malih krvnih sudova detektujemo pri postojanju zapaljenskog procesa. U nastavku će biti nabrojani svi parametri i njihove karakteristike koje su potrebne za dobijanje kvalitetnog PD nalaza, kako stoji u preporukama stručnjaka iz ove oblasti (11).

1.1.5.1.1. PD frekvencija

Niske frekvencije imaju veću prodornost, ali daju manje detalja o vaskulariziji nekog tkiva, dok visoke frekvencije imaju manju prodornost ali daju više detalja o stepenu vaskularizije tkiva. Izbor frekvencije zavisi od vrsta informacija koje su potrebne za donošenje kliničkih odluka.

1.1.5.1.2. Colour box

Parametar koji nam omogućava detaljnije informacije sa slike koju vidimo zove se- colour box. Da bi slika, na najbolji mogući način, odslikavala deo koji je od interesa za ultrasonografistu, gornja granica colour boxa treba da bude na površini kože, a on treba da bude što je moguće manji.

1.1.5.1.3. Pulsno ponavljanje frekvencije

Učestalost ponavljanja pulseva (Pulse Repetition Frequency- PRF) je osobina PD metode koja nam govori o frekvenciji ponavljanja ultrazvučnih pulseva. Visoki PRF se koristi kada želimo da detektujemo velike brzine protoka.

U reumatologiji je cilj da se detektuje postojanje sporih protoka u malim krvnim sudovima, jer se oni u povećanom broju javljaju u toku zapaljenja tkiva. Zato se pri primeni PD u reumatologiji preporučuje da se za pregled izabere što niži PRF.

1.1.5.1.4. Prioritet aparata za boje

U toku ultrazvučnog pregleda mi na ekranu, u isto vreme, vidimo i “gray” sliku u PD sliku u boji. Ukoliko ne odredimo ultrazvučnom aparatu parametar koji “zahteva” od aparata da ima najveći mogući prioritet za boju (colour priority), može se desiti da detalji sa “gray” slike prekiraju boju PD signala koji potiču iz malih krvnih sudova. Na taj način mogli bi da se dogodi da ne vidimo važnu informaciju o postojanju možda male, ali za proces rane inflamacije, veoma važne informacije, o početnoj povećanoj vaskularizaciji posmatrane regije.

1.1.5.1.5. Filter

Filter je još jedan od važnih parametara pri radu PD metodom. Filter omogućava da se uklone Dopler promene koje potiču iz pokreta zida krvog suda i solidnog tkiva. U reumatologiji je neophodno da filter bude na najmanjem mogućem nivou (13).

1.1.5.1.6. Pojačanje

Pojačanje (gain) je parametar kojim se reguliše prag za pojavu Doppler signala. Ukoliko je taj prag suviše nizak nastaju takozvani parazitski signali ili tzv. akustična buka. U cilju poboljšanja osetljivosti i kvaliteta samog nalaza potrebno je sniziti “gain” koliko god je potrebno da se izbegne postojanje akustične buke.

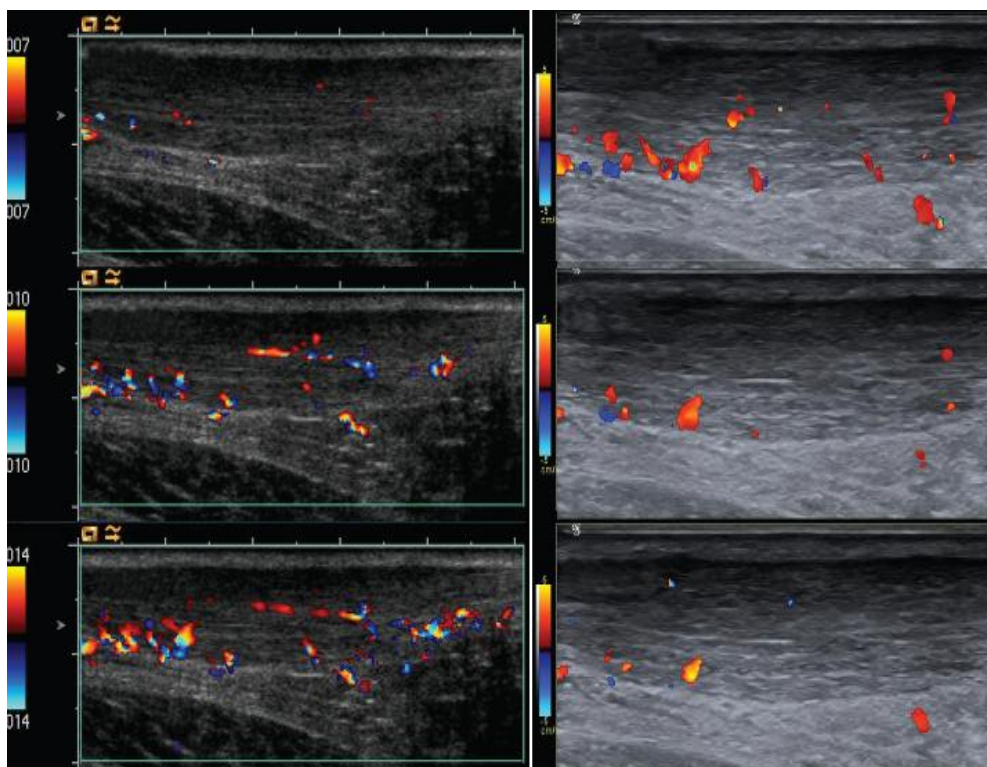
1.1.5.1.7. Postojanost nalaza

Postojanost nalaza (Persistence) je parametar koji omogućava stvaranje optimalne količine informacija o “obojenim” krvnim sudovima na ekranu. Potrebno je da bude na najmanjem mogućem nivou da bi smo dobili informacije o postojanju sporih protoka u malim krvnim sudovima.

1.1.5.1.8. Zona fokusa

Zona fokusa posmatranja treba uvek da se namesti u colour box-u, tj. na ono mesto posmatranja gde očekujemo da detektujemo spori protok.

Važnost poznavanja pravilnog određivanja navedenih PD parametara na početku istraživanja, u značajnoj meri utiče, na kvalitet ultrazvučne slike, ali, pre svega, na kvalitet informacija koje mi preko ultrazvučne slike dobijamo o regiji od interesa. Koliko se ultrazvučna slika i PD nalaz iste regije razlikuju kada se ispituju različitim aparatima prikazano je na Slici 3.



Slika 3. Razlika u PD nalazu Ahilove tetive na različitim aparatima (Iz. Torp-Pederson St, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. Ann Rheum Dis 2008; 67 (2): 143-149) (11)

1.1.6. Ultrazvučne karakteristike tkiva muskuloskeletnog sistema

Ultrazvuk je vizuelizaciona metoda koja je na osnovu slike u stanju da nam daje informacije o postojanju i karakteristikama normalnog i patološkog nalaza na praktično svim muskuloskeletnim strukturama koje mogu biti zahvaćene u reumatskim bolestima. Na ovom mestu biće ukratko izneti neki osnovni pojmovi koji se koriste u specifičnom ultrasonografskom rečniku i osnovne ultrazvučne karakteristike tkiva muskuloskeletnog sistema.

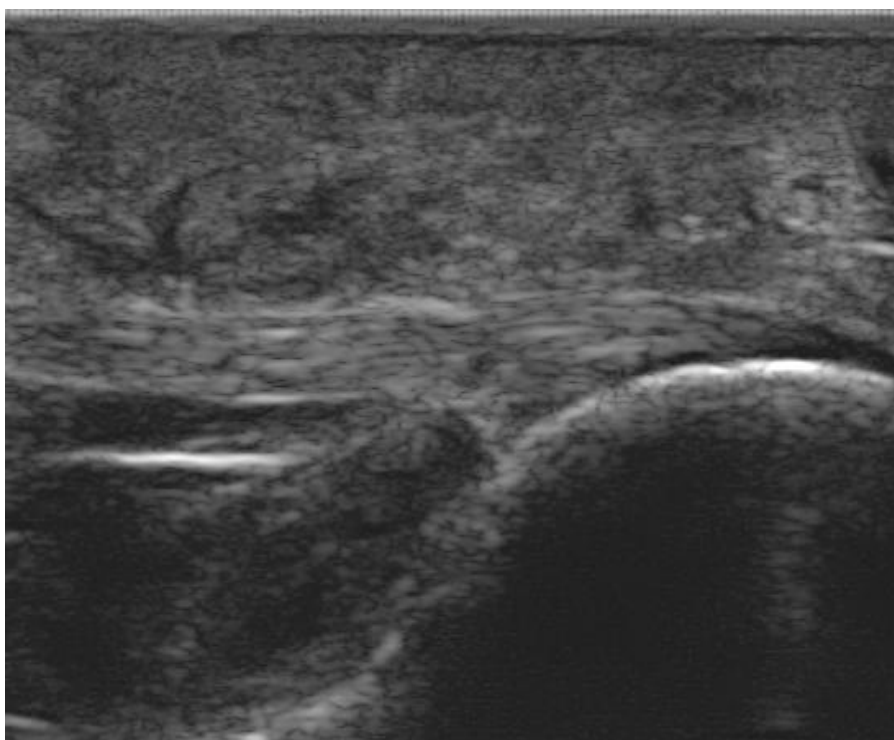
- Ehogenost predstavlja sposobnost tkiva da reflektuje ultrazvučni talas nazad ka sondi proizvodeći signal. Tkiva koja imaju veću ehogenost izgledaće svetlija na ultrazvučnoj slici;
- Izoehogene strukture prikazuje se podjednako svetle kao i okolne strukture;
- Hiperehogene strukture prikazuju se kao svetlije na ultrazvučnoj slici u odnosu na okolne strukture;
- Hipoehogene strukture su tamnije u odnosu na okolne strukture;
- Anehogene strukture su homogeno crne na ultrazvučnoj slici;
- Akustična senka je relativni nedostatak signala duboko u ehogenim strukturama zbog slabljenja ultrazvučnog snopa;
- Posteriorno akustično pojačanje je svetlija pojava dubljeg tkiva, u odnosu na površnju oblast, gde je značajno oslabljena refleksija ultrazvučnog snopa;
- Anizotropija je efekat snopa koji se ne reflektuje pravilno nazad na sondu jer sonda nije postavljena upravno na ispitivanu strukturu;
- Longitudinalni prikaz dobija se postavljanjem sonde tako da prati uzdužnu osu ispitivane strukture;
- Transverzalni prikaz dobija se postavljanjem sonde upravno u odnosu na uzdužnu osu ispitivane strukture.

1.1.6.1. Ultrazvučne karakteristike subkutanog tkiva

Subkutano tkivo je izoehogeno što znači da je iste svetline kao skeletni mišići. Ultrazvučna slika prikazuje unutrašnje, nepravilne septe subkutanog tkiva. Tanka, hiperehoga, neprekinuta linija predstavlja granicu subkutanog tkiva sa mišićima.

1.1.6.2. Ultrazvučne karakteristike fascije

Normalna fascija prikazuje se kao fibrozna, svetla, hiperehogena struktura. Patološke promene dovode do povećanja hipoehogenosti i/ili debljine fascije. Na Slici 4. prikazano je kako izgleda plantarna fascija.



Slika 4. Plantarna fascija (longitudinalni prikaz)

1.1.6.3. Ultrazvučne karakteristike skeletnog mišića

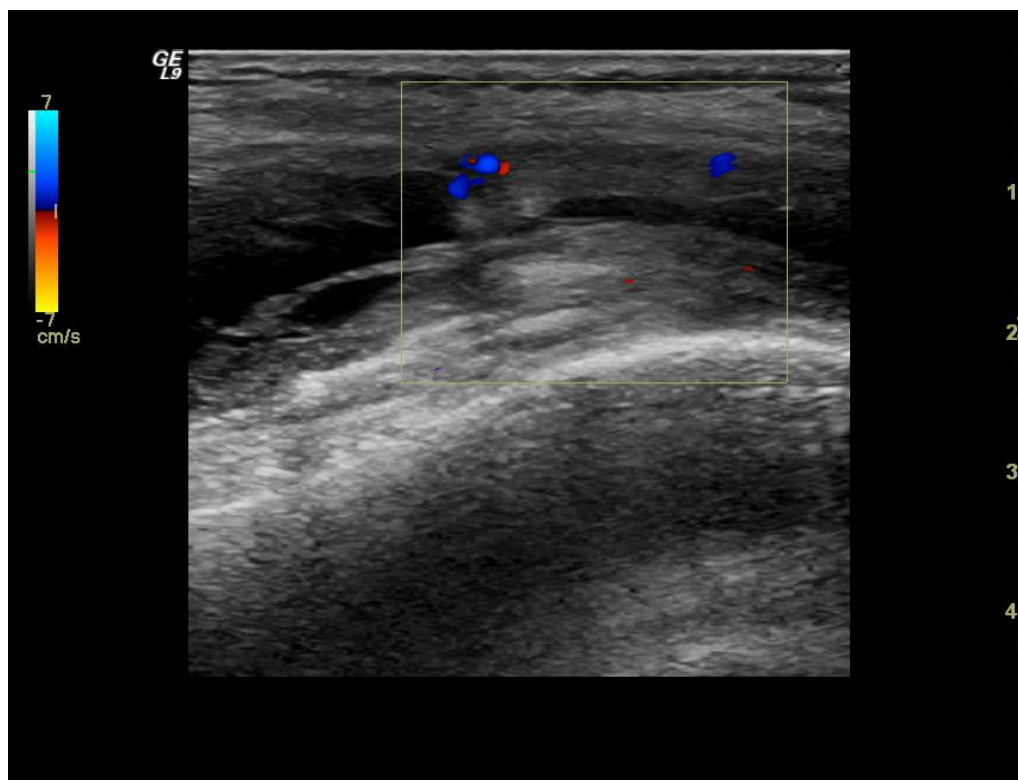
Mišićne septe na longitudinalnom prikazu izgledaju kao svetle, ehogene, tanke, linearne strukture. Na tranverzalnog prikazu mišićnog snopa vide se kratke, zakrivljene, svetle linije razbacane unutar tamnije, hipoehogene pozadine. Patološke promene u mišićima dovode do promene ehogenosti, ehostrukture, kontinuiteta i vaskularizacija mišićnog tkiva.

1.1.6.4. Ultrazvučne karakteristike zglobne hrskavice

Zglobna hrskavica prikazuje se kao jasna, anehogena površina između dve kosti koja je ograničena sa dve jasne, hiperehogena linije. Patološke promene hrskavice prikazuju se kao gubitak jasnoće, povećanje hipoehogenosti, gubitak oštine ili iregularnost hiperehogenih ivica, uz eventualno prisustvo hiperehogenih formacija unutar hrskavice.

1.1.6.5. Ultrazvučne karakteristike sinovijske tečnosti i sinovije

Sinovijalna tečnost prikazuje se kao abnormalni, hipoehogeni ili anehogeni intraartikularni sadržaj koji je pomerljiv, bez prisustva PD signala. Sinovijalna hipertrofija prikazuje se kao abnormalno hipoehogeno, intraartikularno tkivo, nepomerljivo, vrlo slabo kompresibilno, koje može da sadrži PD signale (Slika 5).

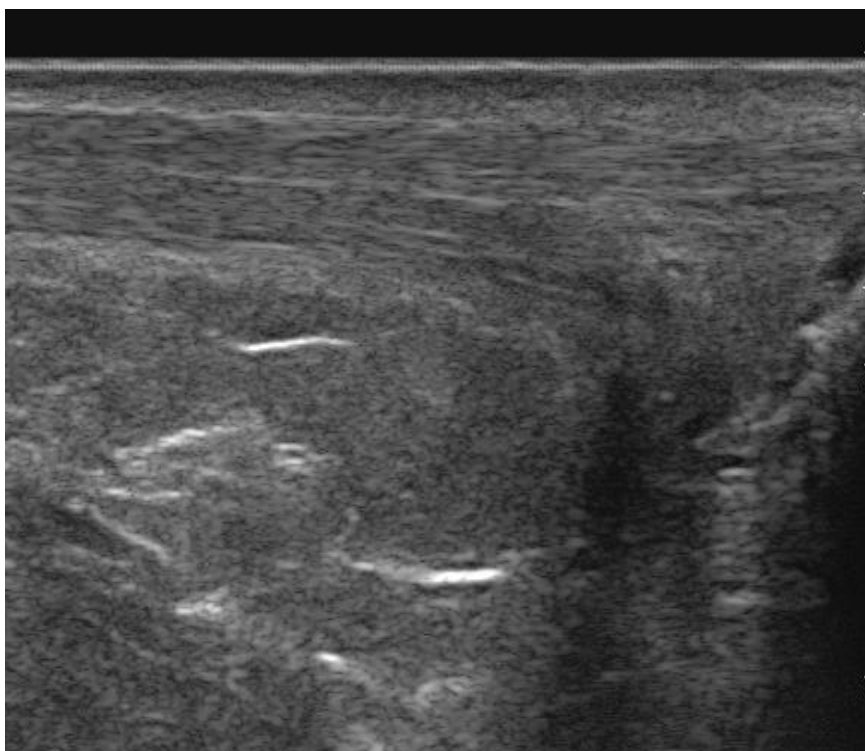


Slika 5. Sinovijalna tečnost, hipertrofija sinovijalnog tkiva i nalaz PD signala u suprapatelarnom recesusu kolena (longitudinalni prikaz)

1.1.6.6. Ultrazvučne karakteristike tetive

Tetive su različite debljine. Normalna tetiva prikazuje se kao svetla, ehogena, linearna struktura. Na longitudinalnom prikazu vide se, unutar tetive, paralelne, kolagene fibrile kao hiperehogene linije odvojene međusobno tamnijim, hipoehogenim okolnim vezivnim tkivom. Normalno su kolagenske fibrile neprekinute. Normalno se ne vide krvni sudovi. (Slika 6).

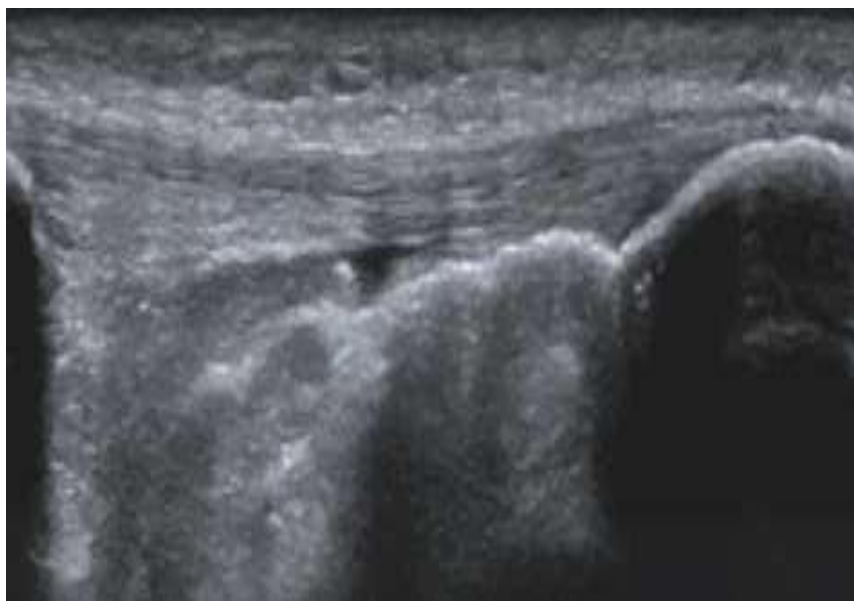
Parcijalna i potpuna ruptura tetive prikazuju se kao delimičan, tj. potpuni gubitak fibrilarne strukture tetive. Tetive koje imaju ovojnici okružene su anehogenim haloom koji je normalno bez patološkog sadržaja.



Slika 6. Ahilova tetiva (longitudinalni prikaz)

1.1.6.7. Ultrazvučne karakteristike ligamenta

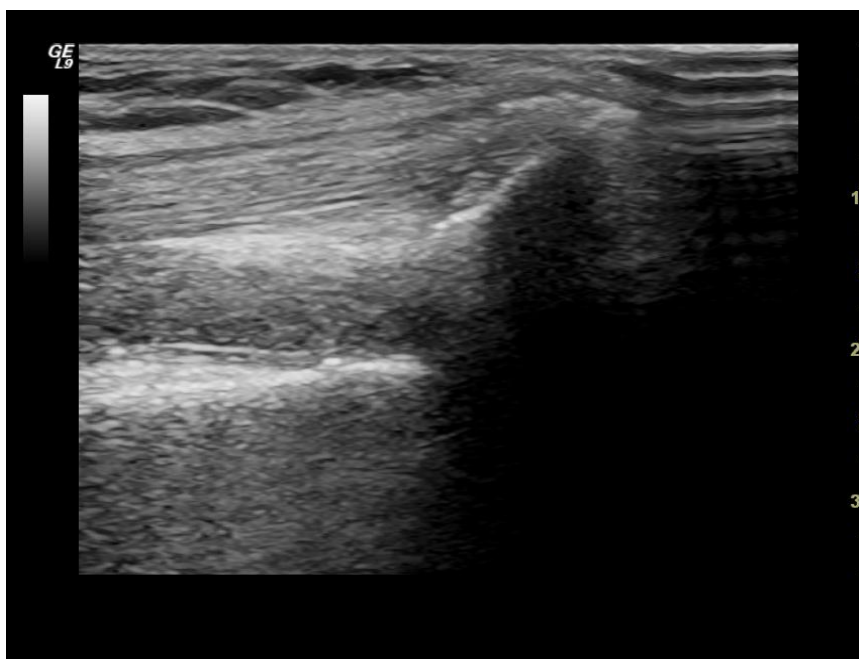
Normalni ligament je svetle, ehogene, linearne strukture. Ligament ima kompaktniju, gušću fibrilarnu ehoteksturu od tetive (Slika 7). Patološke promene dovode do povećanja debljine i povećanja hipoehogenosti ligamenta. Parcijalna i potpuna ruptura prikazuju se kao delimičan, tj. potpuni gubitak fibrilarne strukture ligamenta



Slika 7. Ligament patele (longitudinalni prikaz)

1.1.6.8. Ultrazvučne karakteristike enteze

Enteze su pripoji tetiva, ligamenata i zglobne kapsule za kost. Normalna enteza ima ehogenu, jasno homogenu, fibrilarnu, linearnu strukturu. Patološke promene se karakterišu abnormalnim zadebljanjem, povećanom hipoehogenošću, gubitkom homogene fibrilarne ehostrukture, uz eventualno postojanje kalcifikacija, Dopler signala i kostnim promena na mestu insercije (entezofiti i erozije) (Slika 8)



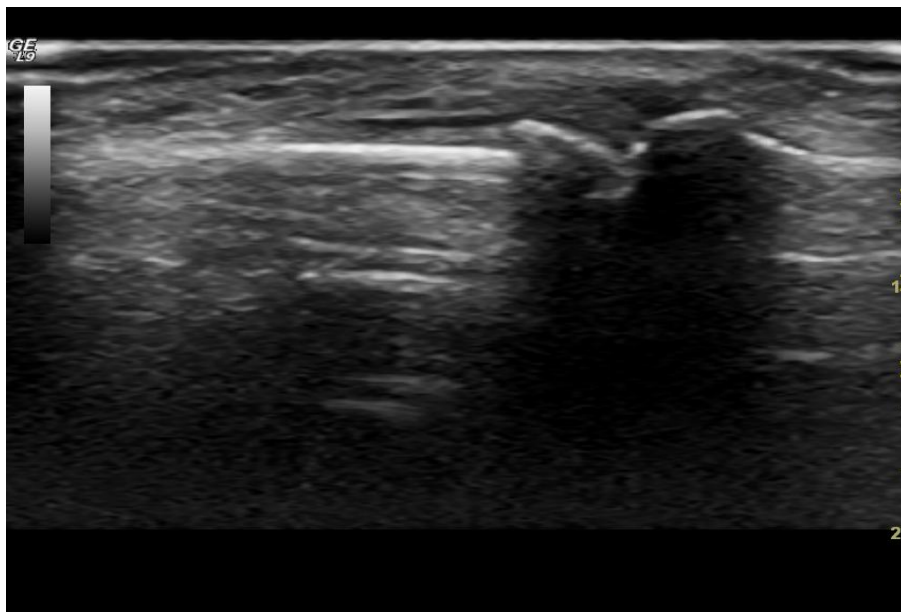
Slika 8. Enteza tetive m. kvadricepsa sa entezofitom na mestu insercije (longitudinalni prikaz)

1.1.6.9. Ultrazvučne karakteristike burze

Kod normalnih zglobova burza se vidi kao tanka, crna, anehogena linija debljine do 2 mm. Patološke promene dovode do uvećanja burze, ispunjenost burze anehogenom ili hipoehogenom tečnošću, sa ili bez povećanja debljine sinovije. Ruptura burze se karakteriše tzv. slikom repa na kraju burze.

1.1.6.10. Ultrazvučne karakteristike kortikalne kosti

Normalna kortikalna kost izgleda kao jasna, ravna, neprekinuta linija sa posteriornim akustičnim zasenčenjem. Hiperehogenost kostiju je uzrokovan visokom refleksivnošću površine kosti. Patološke promene prikazuju se kao entezofit-kostna prominencija (izraštaj) ili erozija kostiju (prekid kontinuiteta kostne površine) (Slika 9).



Slika 9. Erozija na proksimalnom interfalangijalnom zglobu (longitudinalni prikaz)

1.1.7. Prednosti primene ultrazvuka u reumatologiji

Osobine ultrazvuka koje su ga učinile nezaobilaznom vizuelizacionom metodom u reumatologiji su mnogobrojne:

- Mogućnost otkrivanja i praćenja promena zglobnih i okolozglobnih struktura,

- Odsustvo radijacije čime se omogućava ponavljanje ultrazvučnog pregleda koliko god to iziskuju kliničke potrebe,
- Mogućnost jednostavne komparacije sa suprotnom stranom,
- Mogućnost dinamičkog praćenja promena ispitivane strukture,
- Mogućnost da se bolesnik pregleda u postelji,
- Mogućnost preciznih i minimalno invazivnih intrartikularnih intervencija
- Nema kontraindikacija (14-16).

1.2.Spondiloartritis

1.2.1. Definicija spondiloartritisa

Spondiloartritis (SpA) predstavljaju grupu zapaljenskih reumatskih bolesti koje imaju veliki broj zajedničkih karakteristika. Klinički entiteti koji se klasično smatraju podgrupama SpA su ankilozirajući spondilitis (AS), psorijazni artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatijski artritis i nediferentovani spondiloartritis (nSpA).

Zajedničke kliničke odlike ove grupe bolesti su postojanje spondilitisa, sakroiliitisa, artritisa, entezitisa, daktilitisa, uveitisa, promena na koži i sluzokoži, postojanje familijarne istorije bolesti i visoke prevalencije pozitivnog nalaza HLA-B27 (17-19).

1.2.2. Kliničke klasifikacije spondiloartritisa

Prvi opis promena na kičmenom stubu predstavlja opis promena nađenih na jednom skeletu. Opis promena koje veoma podsećaju na promene koje se javljaju kao posledica dugotrajnog i progresivnog AS, vrlo detaljno je dao Konor 1694. godine. Danas znamo, da su krajem 19. veka, Štrimpel 1884. godine. u Nemačkoj, Behterev 1892. godine u Rusiji i posebno Mari 1898.godine u Francuskoj opisujući svoje slučajeve, zapravo, prvi izdvojili AS kao poseban klinički entitet (20). Ipak, sve do sredine XX veka, preovladavalo je mišljenje da SpA ne predstavlja poseban klinički entitet.

Ankilozirajući spondilitis smatran je specifičnim oblikom reumatoidnog artritisa (RA), a artritis udružen sa postojanjem psorijaze i Rajterov sindrom smatrani su netipičnim oblicima RA.

Međutim, vremenom, sagledavanje svih kliničkih, seroloških i radiografskih karakteristika SpA, neminovno je dovelo do promene stava i SpA je, konačno, prepoznat kao posebna grupa reumatskih bolesti. U Rimskim kriterijumima iz 1961. godine (21), kriterijumima Američkog reumatološkog udruženja iz 1963. godine (22) i kriterijumima iz Njujorka objavljenim 1967. godine (23), ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, Rajterova bolest i enteropatijski artritis definisani su kao grupa artritisa udruženih sa spondilitisom. Moll i Wright su 1974. godine dali novu terminološku odrednicu za ovu grupu bolesti- seronegativni spondiloartritisi (17). Promene do kojih je došlo u klasifikacionim kriterijuma za AS definisane su u Njujorškim kriterijumima iz 1984. godine (24) koji su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1 . Njujorški kriterijumi za AS iz 1984. god. (24)

1. Bol u lumbosakralnom predelu koji traje najmanje 3 meseca, bol se smanjuje kretanjem, a ne smanjuje se odmorom
2. Ograničena pokretljivost lumbalnog dela kičme u frontalnoj i sagitalnoj ravni
3. Smanjena respiratorna pokretljivost grudnog koša
4. Obostrani radiološki sakroiliitis II-IV stepena ili jednostrani radiološki sakroiliitis III-IV stepena
Sigurna djagnoza: jednostrani sakroiliitis III-IV stepena ili obostrani sakroiliitis II-IV stepena i naajmanje još jedan od preostala tri kriterijuma

Novine u oblasti klasifikacionih kriterijuma dogodile su se objavljivanjem Klasifikacionih kriterijuma Amorosa i sar. iz 1990. godine (25) prikazanih u Tabeli 2. i Klasifikacionih kriterijuma Evropske studijske grupe za spondiloartropatije- ESSG (European Spondyloarthopathy Study Group) iz 1991. godine(26) prikazanih u Tabeli 3.

Tabela 2. Klasifikacioni kriterijumi Amora i sar. za spondiloartropatije iz 1990. godine (25)

KLINIČKI ZNACI, sadašnji ili raniji	Bodovi
1. Bol u lumbalnom i torakalnom delu kičme koji se javlja u toku noći ili jutarnja ukočenost u lumbalnom i torakalnom delu kičme	1
2. Asimetrični oligoartritis	2
3. Bol u glutealnoj regiji, koji se naizmenično obostrano javlja	1 ili 2
4. Daktilitis na šakama i stopalima	2
5. Bol u peti ili drugi dobro definisani entezopatijski bol	2
6. Iritis	2
7. Negonokokni uretritis ili cervicitis koji se javio mesec dana ranije od artritisa	1
8. Dijareja koja se javio mesec dana ranije od artritisa	1
9. Sadašnja ili ranija psorijaza i/ili balanitis i/ili hronična enteropatija	2
RADIOLOŠKI NALAZI	
10. Sakroiliitis, obostrani II-IV stepena ili jednostrani III-IV stepena	3
GENETSKI FAKTORI	
11. Nalaz HLA-B27 i/ili porodična anamneza za ankilozirajući spondilitis, psorijazu, Reiterov sindrom, uveitis ili hroničnu enteropatiju	2
TERAPIJSKI ODGOVOR	
12. Brzo (do 48h) i jasno smanjenje simptoma nakon primene nesteroidnih antireumatika recidiv bola kada se prekine uzimanje leka	2
Sigurna dijagnoza: 6 i više bodova	

Tabela 3. Klasifikacioni kriterijumi ESSG za spondiloartropatije iz 1991. god. (26)

1. Zapaljenski bol u kičmenom stubu ili
2. Sinovitis, asimetrični ili predominantni na donjim ekstremitetima
1 ili više sledećih nalaza:
3. Sakroiliitis
4. Naizmenični bol u gluteusima
5. Entezitis
6. Pozitivna porodična anamneza za SpA
7. Psorijaza
8. Zapaljensko oboljenje creva
9. Uretritis ili cervicitis ili akutna dijareja koje su se javile do mesec dana pre pojave artritisa

Kriterijumima ESSG iz 1991. god. date su posebno i definicije svih pojedinačnih kriterijuma za SpA što je prikazano u Tabeli 4.

Tabela 4. Definicija svih kriterijuma ESSG za spondiloartropatije iz 1991. god. (26)

Kriterijum	Definicija
1. Zapaljenjski bol u lumbosakralnom predelu ili duž kičme	1. Anamnestički podaci o bolu u lumbosakralnom delu ili duž kičme sa najmanje 4 od sledećih nalaza: <ul style="list-style-type: none"> ▪ početak pre 45. godine života, ▪ postepen početak bola, ▪ tegobe se smanjuju posle kretanja i vežbanja, ▪ jutarnja ukočenost ▪ tegobe traju najmanje 3 meseca.
2. Sinovitis	2. Preležani ili postojeći asimetrični artritis ili artritis pretežno zglobova donjih ekstremiteta.
3. Familijarna bolesti	3. Prisustvo u srodnika I ^o ili II ^o : AS, psorijaza, reaktivni artritis, zapaljenjsko oboljenje creva, akutni prednji uveitis
4. Psorijaza	4. Postojeća ili anamnezna psorijaza potvrđena dermatološkim pregledom
5. Zapaljenjsko oboljenje creva	5. Kronova bolest ili ulcerozni kolitis, postojeći ili u anamnezi, potvrđena radiografskim ili endoskopskim pregledom.
6. Naizmenični bol u glutealnim predelima	6. Postojeći ili u anamnezi bol koji se naizmenično širi prema glutealnoj regiji obostrano.
7. Entezopatije	7. Postojeći ili u anamnezni bol ili osetljivost mesta insercije Ahilove tetive ili plantarne fascije
8. Akutna dijareja	8. Epizode dijareja mesec dana pre pojave artritisa
9. Uretritis	9. Nagonokokni uretritis/cervicitis mesec dana pre pojave artritisa
10. Sakroiliitis (radiografski potvrđen)	10. Nalaz obostranog sakroiliitisa II-IV stepena ili jednostranog sakroiliitisa III-IV stepena

Međutim, uprkos postojanju ovih kriterijuma, rezultati studija pokazali su da se vreme od pojave prvih znakova SpA do postavljanje dijagnoze bolesti, kreće od 8,4 godina kod muškaraca, do čak 9,8 godina kod žena (27, 28). Kasno postavljanje dijagnoze bolesti, uz činjenicu da bolest počinje u relativno mlađem životnom dobu, da je hronična i progresivna, uticali su da se razmišlja o troškovima koje lečenja bolesnika sa SpA, zbog svega navedenog, zahteva (29-31).

Pored želje da se skрати vreme za postavljanje dijagnoze SpA, sve veća svest o prisustvu širokog spektra ranih simptoma bolesti, bez sigurnih radiografskih promena ili, čak, potpunog odsustva radiografskih promena (32), kao i pojava novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, nametnuli su potrebu za razvojem novih kriterijuma za SpA.

ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) grupa dala je 2009. i 2011. godine nove klasifikacione kriterijume za SpA, ovoga puta sa podelom SpA na dve podgrupe- aksijalni i periferni SpA. ASAS klasifikacioni kriterijumi za aksijalni SpA (33) prikazani su Tabeli 5. U Tabeli 6 prikazani su ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni SpA (34).

Novina koja je, ovim kriterijumima, data za dominantno aksijalnu formu SpA (33), govori o postojanju radiografskog i ne-radiografskog oblika bolesti. Druga novina u ovim kriterijumima je da postojanje sakroiliitisa može biti dijagnostikovano i magnetnom rezonancom (MR), a ne samo rentgenskim (Rtg) nalazom.

Promena u proširenju preporučenih vizuelizacionih metoda za dokazivanje sakroiliitisa bila je, kao prvo, rezultat dokazane validnosti MR u dijagnostikovanju sakroiliitisa (35, 36) ali i pokazane sposobnosti MR da dijagnostikuje sakroiliitis kod oko 30% bolesnika, kod kojih, i nakon 8 godina, nije bilo radiografskih promena na sakroilijačnim (SI) zglobovima (37).

U GESPIC (GERman SPondyloarthritis Inception Cohort) studiji nađeno je da 11.6% bolesnika sa ne-radiografskim oblikom bolesti ni posle 2 godine trajanja bolesti nema radiografsku potvrdu postojanja sakroililitisa (38). Validacija ASAS kriterijuma je potrebna, kako zbog ne-radiografskog oblika bolesti, tako i zbog njegove ograničene prediktivne vrednosti koja se odnosi na radiografsku progresiju sakroiliitisa (39).

Tabela 5. ASAS klasifikacioni kriterijumi za aksijalni SpA (33)

Osoba sa bolom u kičmenom stubu koji traje ≥ 3 meseca i koja je bila mlađa od 45 godina u vreme pojave prvih simptoma, a koja ima:

I. Radiološku potvrdu sakroiliitisa i prisustvu bar jedne od 11 karakteristika SpA

ili

II. Prisustvo HLA-B27 i postojanje bar dve od 10 preostalih karakteristika SpA

A) Radiološki potvrđen sakroiliitis - aktivna inflamacija SI zglobova na MR pregledu ili definitivni radiografski sakroiliitis na osnovu modifikovanih njujorških kriterijuma

B) Karakteristike SpA:

- Bol u kičmenom stubu zapaljenskog karaktera (potrebno je prisustvo 4/5 sledećih karakteristika: postepeni početak bola, pojava prvih simptoma pre 40. godine, bol se popravlja tokom fizičkih aktivnosti, ne popravlja se u mirovanju, prisustvo noćnih bolova koji se smanjuju nakon ustajanja);
- Artritis – prisustvo aktivnog sinovitisa u sadašnjem momentu ili u istoriji bolesti, koji je potvrđen lekarskim pregledom;
- Entezitis u predelu pete – sadašnje ili prethodno prisustvo spontanog bola ili osetljivosti prilikom palpacije na mestu pripoja Ahilove tetive ili plantarne fascije na kalkaneusu;
- Uveitis- prisustvo (sada ili ranije) prednjeg uveitisa koji je potvrđen oftamološkim pregledom;
- Daktilitis-sadašnje ili prethodno prisustvo „kobasičastog prsta“ na šakama ili stopalima što je potvrđeno lekarskim pregledom;
- Psorijaza – prisustvo (sada ili ranije) tipičnih eritemoskvamoznih promena na koži, na osnovu lekarskog izveštaja;
- IBD – dijagnoza Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa;
- Dobar odgovor na NSAIL – nakon 24-48 h od primene odgovarajuće doze NSAIL bol u kičmenom stubu se značajno smanjuje ili potpuno prestaje;
- Porodično opterećenje za SpA – prisustvo AS, psorijaze, akutnog uveitisa, reaktivnog artritisa ili IBD kod krvnih srodnika prvog ili drugog stepena;
- Prisustvo HLA-B27;
- Povišene vrednosti CRP – u prisustvu zapaljenskog bola u kičmenom stubu i u odsustvu drugih uzroka koji mogu izazvati porast CRP

Tabela 6. ASAS klasifikacioni kriterijumi za periferni SpA (34)

I) Prisustvo perifernog artritisa, entezitisa ili daktilitisa plus

bar jedne od sledećih karakteristika SpA:

- Psorijaza – prisustvo (sada ili ranije) tipičnih eritemoskvamoznih promena na koži, na osnovu lekarskog izveštaja;
- IBD – dijagnoza Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa;
- Prethodna infekcija;
- Uveitis – prisustvo (sada ili ranije) prednjeg uveitisa (iridociklitisa) koji je potvrđen oftamološkim pregledom;
- Prisustvo HLA B 27;
- Radiološki potvrđen sakroiliitis – aktivno zapaljenje sakroilijačnih zglobova na MR pregledu ili definitivni radiografski sakroiliitis na osnovu modifikovanih njujorških kriterijuma.
- Bar dve od preostalih karakteristika SpA
- Artritis – prisustvo aktivnog sinovitisa u sadašnjem momentu ili u istoriji bolesti, koji je potvrđen lekarskim pregledom;
- Entezitis – sadašnje ili prethodno prisustvo spontanog bola ili osetljivosti prilikom palpacije bilo koje enteze
- Bol u kičmenom stubu zapaljenskog karaktera – u anamnezi
- Daktilitis – sadašnje ili prethodno prisustvo „kobasičastog prsta“ na šakama ili stopalima potvrđenog lekarskim pregledom;
- Porodično opterećenje za SpA – prisustvo AS, psorijaze, akutnog uveitisa, reaktivnog artritisa ili IBD kod krvnih srodnika prvog ili drugog stepena.

S druge strane, dosadašnji klasifikacioni kriterijumi za psorijazni artritis-CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) (40), prikazani u Tabeli 7, delimično se preklapaju sa ASAS kriterijumima za periferni SpA. Za sada, ne postoji nedvosmislena ekspertska saglasnost da li je potrebno i dalje ih razlikovati, tj. odvojeno ih primenjivati kod bolesnika sa PsA (25/41).

Tabela 7. CASPAR klasifikacioni kriterijumi za PsA (40)

<p>A) Prisustvo artritisa perifernih zglobova i/ili spondilitisa i/ili entezitisa u okviru zapaljenske muskuloskeletne bolesti</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>B) Prisustvo 3 poena od svih pet pobrojanih dopunskih kriterijuma (<i>uključujući tačke a, b i c</i>): (<i>bodyuje se sa 1 osim aktuelno prisutne psorijaze koja se bodyuje sa 2 boda</i>)</p> <p>1) Dokaz o postojanju psorijaze:</p> <ul style="list-style-type: none">• aktelno prisutna psorijaza - psorijaza na koži ili poglavini (skalpu) viđena pri pregledu od strane reumatologa ili dermatologa• psorijaza u ličnoj anamnezi - podaci dobijeni od bolesnika ili nadležnog lekara• psorijaza u porodičnoj anamnezi - podaci o psorijazi kod rođaka prvog ili drugog stepena dobijeni od strane bolesnika <p>2) Prisustvo psorijazne distrofije noktiju - tipična psorijazna distrofija noktiju, koja uključuje oniholizu, piting i hiperkeratozu zapaženu pri sadašnjem pregledu</p> <p>3) Negativan RF - određen bilo kojom metodom osim Latex (preporučen ELISA test ili nefelometrija)</p> <p>4) Prisustvo daktilitisa:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pri sadašnjem pregledu viđen otok čitavog prsta2. Podatak o ranijem daktilitisu - raniji daktilitis viđen od strane reumatologa <p>5) Radiološki nalaz juksta-artikularnog formiranja nove kosti - definisana osifikacija pored ivica zglobova (ne uzimati u obzir osteofite) na standardnim snimcima šaka i stopala</p>
--

1.2.3. Epidemiologija spondiloartritisa

Na osnovu dosadašnjih istraživanja pokazano je da se prevalenca SpA u opštoj populaciji kreće se od 0,3% (42) do 2% (43). Različiti su podaci da li muškarci i žene podjednako često obolevaju od SpA (42) ili se pak kod muškaraca bolest javlja češće nego kod žena (44). Smatra se da kod muškaraca bolest češće zahvata SI zglobove, a da se promene na kičmenom stubu javljaju ranije i imaju progresivniji karakter (45).

Nasuprot tome, kod žena bolest se javlja u kasnijem životnom dobu, češći su periferni artritis i daktilitis, a intenzitet bola zahvaćenih zglobova je veći nego kod muškaraca (46, 47).

U najnovijoj multicentričnoj studiji koja se bavila prevalencom SpA nađeno je da je najčešći AS, čija se prevalenca na 10.000, zavisno od kraja sveta, kreće 12,2-31,9, što praktično znači da, opet zavisno od kraja sveta, od ove bolesti boluje 1,3-4,9 miliona ljudi (48). Prevalenca PsA, takođe, zavisno od kraja sveta, kreće se 1,4-3,3% (49).

1.2.4. Etiopatogeneza spondiloartritisa

Glavni genetski faktor rizika za nastanak SpA je HLA (Human Leukocyte Antigen) - B27. Prevalenca HLA-B27 u zapadnoj Evropi kreće se 6-9%, dok se mogućnost rizika, da osoba koja je HLA-B27 pozitivna oboli od SpA, kreće između 1,3 i 6,7 (50). Povezanost prisustva HLA-B27 sa podgrupama SpA je različita. Kod AS povezanost je prisutna u 90-95% bolesnika, kod PsA, zavisno od toga da li dominira aksijalna ili periferna zahvaćenost prisutna je 25-80% bolesnika, kod enteropatijskog spondilitisa 50-70 %, dok je kod ReA nađena 70-80% bolesnika (51 ,52).

Poslednjih nekoliko godina se vrše intenzivna ispitivanja o postojanju uticaja i nekih drugih gena kod SpA. Povezanost je utvrđena sa genima za amino peptidazu endoplazmatskog retikuluma 1- ERAP1 (Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase), interleukin 23 receptor (IL23R) i genskim alelima na hromozomu 2p15 i 21q22.20,21.

Moguća povezanost postoji i sa genima za TNF (Tumor Necrosis Factor) receptor superfamiliju član 1A-TNFSF1A (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 1A), sa genima za signalni molekul TNF receptor 1-udružen sa specifičnim proteinom, tzv. "death domain protein"- TRADD 1 (Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein), zatim sa genima za TNF superfamiliju citokine TNFSF15, interleukin 1A (IL1A), interleukin 1 receptor 2 (IL1R2), vaskularni morfogenetski protein gena antraks toksin receptor 2-ANTXR2 (Anthrax Toxin Receptor) i za proteinsku komponentu 9 proteinske familije kaspaze-CARD9 (Caspase recruitment domain-containing protein) koja ima ulogu u urođenom imunskom odgovoru (53-57).

Klasična patofiziološka teorija kojom se objašnjava uloga HLA-B27 je tzv. peptidno-artrogena teorija. Ova teorija tvrdi da HLA-B27 prezentuje specifične bakterijske i ukršteno reaktivne sopstvene peptide CD8 (Cluster of Differentiation8) T limfocitima (58). Dilema o tačnosti ove teorije nastala je posle studija na HLA-B27 transgenetskim pacovima. Naime, dokazano je da CD8 T ćelije nisu potrebne da bi se izazvala bolest (59, 60) i da nema dovoljno dokaza o T ćelijskom odgovoru kod HLA-B27 pozitivnih osoba. Još dve patofiziološke teorije pokušale su da objasne ulogu HLA-B27.

Zajedničko ovim dvema teorijama je da SpA smatraju autoinflamatornom, a ne autoimunom antigen prezentirajućom bolešću. Jedna od ovih teorija smatra da se slobodni $\beta 2$ mikroglobulinski HLA-B27 teški lanci mogu grupisati u disulfidne povezane homodimere čija ekspresija na ćelijskoj membrani može biti prepoznata od strane tzv. "killer" imunoglobulinskih receptora KIR3DL2 na prirodnim ćelijama ubicama (NK-natural killer) i T ćelijama (61). Dalji proces vodi ka aktivaciji ćelije i produkciji antiinflamatornih medijatora.

Zapaženo je da su titrovi NK ćelija, kao i ćelijska ekspresija specifičnog receptora na ovim ćelijama-KIR3DL2 (Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2) povećani kod HLA-B27 pozitivnih bolesnika (62). Ova teorija nije, međutim, objasnila zašto drugi HLA-B molekul ili HLA-B27 subtipovi, koji takođe mogu da obrazuju homodimere, nisu povezani sa SpA (63, 64).

U drugoj autoinflamatornoj teoriji smatra se da dolazi do nepravilnog presavijanja HLA-B27 teškog lanca u endoplazmatsom retikulumu pre njegove ugradnje u komplekse sa $\beta 2$ mikroglobulinom (65, 66). Tom prilikom nastaje tzv. odgovor odmotanog proteinskog lanca-UPR (unfolded protein response) koji dovodi do izmenjenog imunskog odgovora i do produkcije citokina inflamatornih ćelija na čitav niz urođenih imunskih stimulusa (67-69). Ovako izmenjen ćelijski odgovor, indukovano UPR, objašnjava zašto kod SpA postoje promene na tkivima koja su prethodno bila zahvaćena nekom bakterijskom infekcijom ili su bila izložena nekom mehaničkom stresu. Primer povezanosti prisustva bakterijske infekcije i promena koje se javljaju kod SpA najočigledniji je kod bolesnika sa zapaljenskim enteropatijskim bolestima, gastrointestinalnim i urinarnim infekcijama (70).

Pored uticaja infekcije, postoje dokazi i o značaju mehaničkog stresa na sinovijalno-entezalne promena kod SpA (71). Nalaz lokalne infiltracije makrofaga, mast ćelija ili neutrofila zbog bakterijska infekcije ili mehaničkog stresa, razlog su zbog čega neki autori SpA smatraju autoinflamatornom, a ne autoimunom bolešću (72).

Za širenje i održavanje inflamacija kod SpA neophodni su proinflamatorni citokini. Najviše ispitan proinflamatorni citokin je TNF. U studijama koje su ispitivale efikasnost terapije TNF blokatorima nađeno je brzo smanjenje broja sinovijalnih makrofaga, polimorfonuklearnih neutrofila i T ćelija. Zbog ovakvih rezultata zaključeno je da TNF, najverovatnije, ima ključnu uloga u inflamatornom procesu u SpA. Mehanizam njegovog dejstva kod SpA ostaje, ipak, za sada, nedovoljno razjašnjen. Potrebno je, naime, razjasniti koja forma TNF, solubilna ili transmembranska, zatim koji receptori (TNFR1 or TNFR2) i koje ciljne ćelije su od primarnog značaja kod SpA.(73-75).

Drugi citokin koji se ispostavio kao važan kod SpA je interleukin 23. Vrednosti interleukin 23 su povišene kod HLA-B27 pozitivnih bolesnika (69). Povećana produkcija interleukin-23 dovodi i do abnormalnog odgovora interleukin-17, tj. T pomoćnih 17 ćelija. Produkcija interleukina 1, drugog glavnog proinflamatornog citokina makrofagnog porekla, takođe, je povećana kod SpA (76). Zapaženo je i povećanje broja neutrofila i mast ćelija kod bolesnika sa SpA (77-79).

Različite su i teorije o mehanizmu nastanka osteoproliferacije i ankiloze zglobova kod bolesnika sa SpA.

Jedni autori smatraju da su oštećenja hrskavice i kostne destrukcije velikim delom zavisne od TNF (80-83). Drugi autori smatraju da je osteoproliferacija usko povezana sa intermitentnom inflamacijom (84). Naime, u prvoj fazi inflamacije, TNF dovodi do pojave ranih erozija, da bi u kasnijoj fazi bolesti, erozije bile okidač za nastajanje osteoproliferacije. Međutim, za sada se ne zna zašto se mnogi sindesmofiti nalaze na mestima gde je teško utvrditi postojanje inflamacije (85, 86).

Nasuprot ovim mišljenjima, postoje i ona koja smatraju se da su strukturne promene kod SpA povezane sa mehanizmom endohondralno-kostnog stvaranja uslovljenog koštano morfogenetskim proteinima-BMP (bone morphogenetic proteins) (87). To bi značilo da direktna aktivacija stromalnog mehanizma, vodi do osteoproliferacije, potpuno nezavisno od inflamacije i ranih erozivnih promena (88).

Ovo su značajne razlike koje za posledicu mogu imati različite terapijske

protokole za SpA. Na osnovu inflamatorne teorije, antiinflamatorna terapija mogla bi da prevenira nastajanje strukturnih oštećenja, dok bi na osnovu druge teorije terapijski put bio usmeren ka stromalnoj reakciji.

Danas se SpA smatra poligenetskom, imuno-posredovanom inflamatomom bolešću koja nastaje udruženim delovanjem genetskih faktora rizika i bakterijskog (89) ili mehaničkog stresa (90) kao spoljnih faktora rizika.

1.2.5. Kliničke karakteristike spondiloartritisa

1.2.5.1. Sakroiliitis

Sakroiliitis predstavlja zapaljenje sakroilijačnih zglobova. Sakroiliitis je jedna od glavnih karakteristika SpA. Glavne manifestacije sakroilitisa su bol i ukočenost koje se javljaju u predelu SI zglobova ili u lumbosakralnom (LS) predelu. Bol se obično javlja noću, u ranim jutarnjim časovima ili posle dužeg mirovanja. Osećaj ukočenosti se, takođe, javlja posle dužeg mirovanja. Bol je jednostran ili obostran, širi se u gluteuse i/ili duž zadnje strane nadkolenice. Bol i ukočenost se smanjuju kretanjem i vežbanjem. Dijagnoza sakroilitisa se, pored ovih anamnestičkih podataka, postavlja i kliničkim pregledom. Klinički pregled podrazumeva primenu standardnih kliničkih testova kojima se izaziva bol u SI predelu sa mogućim širnjem ka gluteusima (91). Postojanje sakroilitisa potvrđuje se Rtg ili MR nalazom. Scintigrafija sakroilijačnih zglobova zbog niske senzitivnosti i specifičnosti od oko 50% (92, 93), danas se više ne koristi za dijagnozu sakroilitisa.

1.2.5.2. Spondilitis i spondilodiscitis

Početne promene na kičmenom stubu izazvane su entezitisima fibroznog prstena intervertebralnih diskusa, kapsula intervertebralnih zglobova ili paraspinalnih ligamenata.

Zapaljenske promene ovih struktura vode ka osifikaciji kapsula intervertebralnih zglobova, stvaranje sindesmofita (kostne prominencije na pripojima fibroznih prstenova intervertebralnih diskusa) i paraspinalnih ligamenata. Sve ove promene zajedno mogu

da dovedu do ankiloze intervertebralnih zglobova. Zapaljenski proces može da dovede do stvaranja erozija na prednjem uglu pršljenskog tela (spondylitis anterior). Zapaljenski i posledični destruktivni proces mogu da se širi dalje, na telo pršljena i pripadajući intervertebralni diskus, a takve nastale promene zovemo spondilodiscitis.

Simptomi ovih promena su lokalizovana bol u zahvaćenoj regiji koji se pojačava prilikom opterećenju ili prilikom pritiska, a smanjuje se prilikom mirovanja. Ukoliko ove promene progrediraju, mogu da dovedu do visinskog sniženja obolelog pršljenskog tela, frakture pršljenskog luka ili kompresije kičmene moždine sa posledičnim senzitivnim i motornim ispadima.

Radiografske promene spondilitisa imaju tzv. tipični oblik kod AS i enteropatijskog spondilitisa (marginalni, tanki, pravilni, obostrani sindesmofiti na skoro čitavom kičmenom stubu) i tzv. netipični oblik kod PsA i ReA (supramarginalni ili inframarginalni, široki, veliki, nepravilni, često jednostrani sindesmofiti, nalaz paraspinalnih osifikacija). Radiografske promene spondilitisa i spondilodiscitisa odlikuju se različitim stepenom lezija pršljenskog tela i intervertebralnog diskusa (91).

Radiografija je bila prva, a do nedavno, i jedina vizuelizaciona metoda za procenu strukturnih promena kod bolesnika sa SpA. Razvijeno je nekoliko radiografskih skorova za kvantativnu procenu strukturnih promena na zahvaćenim strukturama (94, 95).

Najčešće korišćeni radiografski scoring sistemi su: Njujorški kriterijumi za sakroiliitis (96), a za spondilitis to su mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) (97) i BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index) (98, 99).

Prednost MR u proceni promena kod SpA, u odnosu na radiografiju, je sposobnost MR da detektuje i akutne i hronične promene na zahvaćenim strukturama. Pored toga, kao nejonizujuća metoda, MR je pogodna za primenu kod dece i mlađih bolesnika. Za procenu promena na kičmenom stubu koristi se- ASspiMRI (Ankylosing Spondylitis spine MRI) skor (100-102).

Scintigrafija je pokazala senzitivnost u detekciji zapaljenskih promena u SI zglobovima, ali zbog niske specifičnosti retko se koristi kod bolesnika sa SpA.

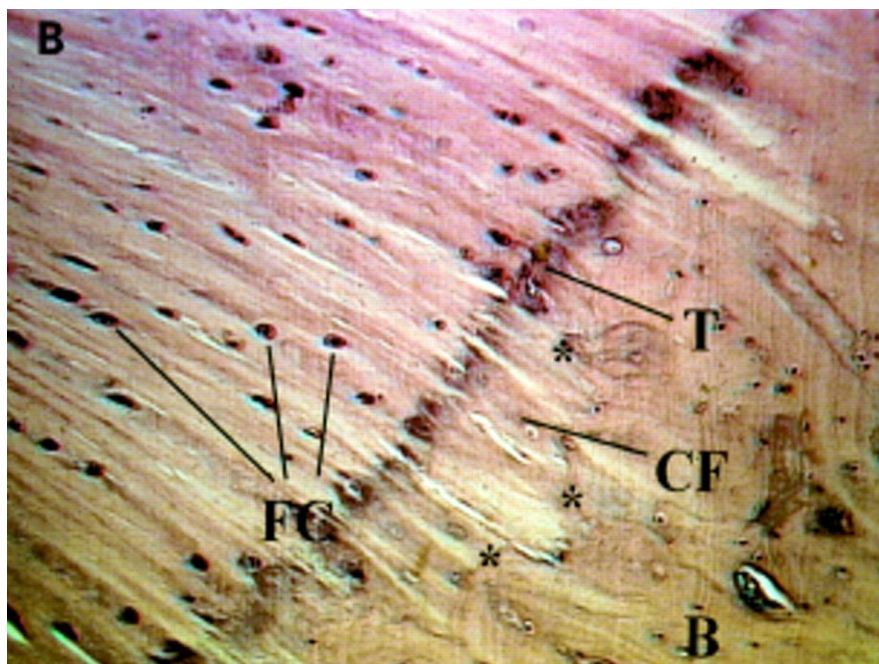
Kompjuterizovana tomografija (CT) sposobna je da detektuje kostne promene, subhondralnu sklerozu i erozije, ali ne i akutne zapaljenske promene zbog čega se, takođe, retko koristi kod SpA (103).

1.2.5.3. Entezitis

1.2.5.3.1. Definicija i građa enteze

Enteze su mesta pripoja (inercije) tetiva, ligamenata, fascija i zglobnih kapsula za kost. Enteza se ishranjuju preko malih perforatnih krvnih sudova koji potiču iz periostnih arterija, krvnih sudova iz kostne srži, krvnih sudova koji ishranjuju telo tetive ili ligamenta. Enteze su dobro inervisane proprioceptivnim receptorima i receptorima za bol. Funkcija enteze je da zaštiti zglob smanjujući mehanički stres i opterećenje zgloba pri pokretima.

Postoje dva tipa enteza- fibrozni i fibrokartilaginozni tip (43, 104). Građa enteze prikazana je na Slici 10.



Slika 10. Građa enteze (FC-fibrokartilaginozne ćelije, CF-kalcifikovano fibrokart. tkivo, T-linija prelaska nekalcif. fibrokartil. tkiva u kalcifikovano fibrokart. tkivo, B-kost, *-mesto insercije. Iz: Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis spondyloarthropathy: What is the target of the immune response?

Ann Rheum Dis 2000; 59 (12): 985-994) (104)

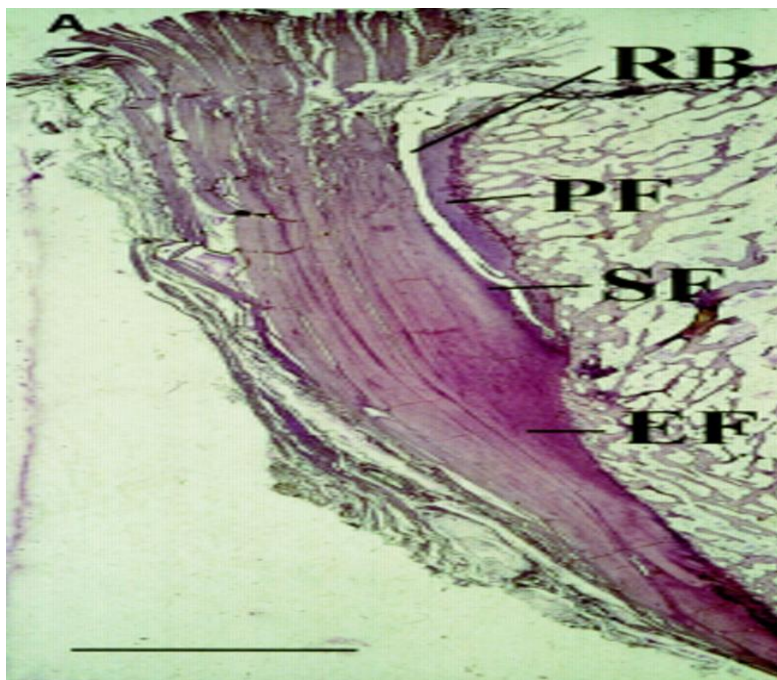
1.2.5.3.2. Enteza kao organ

Enteza je dugo posmatrana samo kao jednostavna veza tetive za kost. Koncept koji entezu posmatra kao organ – tzv. “entezalni organ” (105-107) uneo je jedan drugačiji način posmatranja i razmišljanja u ovu oblast. Primer tipičnog “entezalnog organa” predstavlja tzv. “glavna enteza”- enteza Ahilove tetive (108).

U strukture koje učestvuju u funkciji “glavne enteze” ubrajaju se :

- Fibroartilaginozni deo na enteze,
- Sezamoidni fibroartilaginozni deo na prednjoj površini tetive,
- Periostalni fibroartilaginozni deo na gornjem tuberozitasu kalkaneusa,
- Retrokalkanealna burza,
- Sinovijom pokriveno masno jastuče i
- Kalkaneus.

Ovako posmatran “entezalni organ” (Slika 11.) predstavlja osnovu stava njenih autora o udruženosti entezitisa sa postojanjem patoloških promena i u okolnim tkivima i na površini pripadajuće kosti (105, 106, 109).



Slika 11. “Entezalni organ” (EF- fibroartilaginozni deo enteze, SF- sezamoidni fibroartilaginozni deo , PF- periostalni fibroartilaginozni deo, RB- retrokal. burza. Iz: Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 985-994) (104)

1.2.5.3.3. Definicija entezitisa

Entezitis predstavlja zapaljensku promenu enteze. Periferni entezitis je jedan od osnovnih odlika SpA (109-113). Međutim, entezitis nije specifičan klinički nalaz za SpA. Entezitis se javlja i u okviru drugih zapaljenskih reumatskih, endokrinoloških, metaboličkih, degenerativnih i mehanički uslovljenih bolesti (114).

Entezitis se može javiti u bilo kojoj fazi bolesti kod svih podgrupa SpA (105, 112, 113, 115). Dugo vremena entezitis može biti jedina klinička manifestacija SpA (29). U studiji koja se bavila ispitivanjem bolesnika sa ranim SpA, kod kojih je bolest trajala manja od 2 godine, entezitis je nađen kod 24% bolesnika sa AS, kod 14% bolesnika sa PsA i kod 26% bolesnika sa nSpA (116).

U drugoj studiji entezitis je nađen na različitim mestima kod 49% bolesnika, a entezitis pete kod čak 41.5% ispitanih bolesnika (117). Zapaljenske promene mogu pogoditi bilo koju perifernu entezu na gornjim (GE) i donjim ekstremitetima (DE). Najčešće su zahvaćene enteze na DE (105, 112, 118). Međutim, poslednji ASAS klasifikacioni kriterijum za aksijalni SpA (33) kao i prethodni ESSG kriterijum (26) uključili su u svoj set kriterijuma samo klinički nađene entezitise Ahilove tetive i plantarne fascije. Za razliku od ova dva kriterijuma, ASAS klasifikacioni kriterijum za periferni SpA (34) uključio je u svoj set kriterijuma entezitis na bilo kom mestu, slično kao Amorov klasifikacioni kriterijumi za SpA (25).

1.2.5.3.4. Kliničke karakteristike entezitisa

Kliničke manifestacije entezitisa su otok i/ili osetljivost i/ili bol na mestu zahvaćene enteze. Osetljivost i bol mogu se javiti spontano ili mogu biti izazvani lokalnim pritiskom ili pokretom.

1.2.5.3.5. Kliničke procene entezitisa (Klinički entezitisni indeksi)

Procena kliničkog postojanja kao i procena jačine entezitisa postiže se pomoću odgovarajućih kliničkih testova, tzv. kliničkih entezitisnih indeksa. Do danas je razvijeno nekoliko kliničkih entezitisnih indeksa:

1) MEI (Mander Enthesitis Index) (119) procenjuje bol koja se javlja pri pritisku na 66 izabrane enteze. Intenzitet bola enteze je gradiran na skali od 0 do 3 (0-nema bola, 1-mala osetljivost, 2-umerena osetljivost, 3-jaka bol). Maksimalni skor iznosi 90. Uprkos obilju podataka koji se mogu dobiti uz pomoć MEI, ogroman broj enteza za ispitivanje i vreme koje je potrebno da se na opisani način procene svi postojeći entezitisi nisu doveli do širokog prihvatanja ovog indeksa u kliničkoj praksi.

Za razliku od MEI (119) svi klinički indeksi koji slede, procenjuju bol koja se javlja pri pritisku na izabrane enteze kvalitativno: 0 poena-nema bola, 1 poen-bol postoji.

2) MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) (121) obuhvatio je, po mišljenju svojih autora, 13 “najvažnijih, najsenzitivnijih i najspecifičnijih enteza” iz MEI (119):

- Peti lumbni procesus spinosus, i obostrano:
- Prvi kostohondralni zglob
- Sedmi kostohondralni zglob,
- Zadnju gornju ilijačna spina,
- Prednju gornju ilijačnu spina,
- Ilijačni greben i
- Enteza Ahilove tetive.

Maksimalni skor MASES iznosi 13.

3) U okviru istraživanja SPARCC grupe (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) stvoren je indeks (121) koji obuhvata 16 enteza koje se nalaze na:

- Medijalnom epikondilu, obostrano
- Lateralnom epikondilu, obostrano
- Pripoju supraspinatusa, obostrano
- Velikom trohanteru, obostrano
- Gornjem pripoju ligamenta patele, obostrano
- Donjem pripoju ligamenta patele, obostrano
- Pripoju Ahilove tetive, obostrano
- Pripoju plantarne fascije, obostrano

4) BEI (Berlin Enthesitis Index) (122) obuhvata ukupno 12 enteza koje se nalaze na:

- Ilijačnom grebenu, obostrano
- Velikom trohanteru femura, obostrano
- Medijalnom kondilu femura, obostrano
- Lateralnom kondilu femura, obostrano
- Pripoju Ahilove tetive, obostrano i
- Pripoju plantarne fascije, obostrano.

5) LEI (Leeds Enthesitis Index) (123) obuhvata 6 sledećih enteza koje se nalaze na:

- Lateralnom epikondilu, obostrano
- Medijalnom femoralnom kondilu, obostrano
- Pripoju Ahilove tetive, obostrano

Međutim, u studijama se pokazalo da je senzitivnost i specifičnost kliničkog nalaza entezitisa veoma niska (118, 124, 125).

Zbog toga su kliničari koji su shvatili značaj entezitisa za Spa, želeli da entezitis, tj, znake koji ga karakterišu, vide. To je bio razlog razvijanja vizuelizacionih metoda u ovoj oblasti.

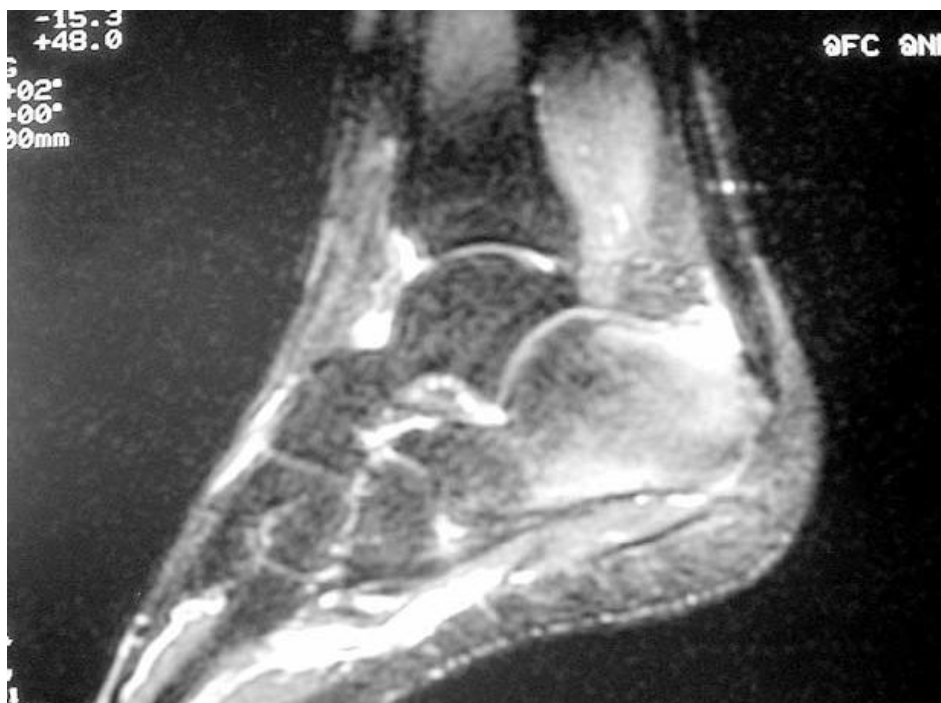
1.2.5.3.6. Vizuelizacione karakteristike entezitisa videne na radiografskim nalazima, nalazima magnetne rezonance i scintigrafskim nalazima

Najstarija, najkorišćenija i nekada jedina vizuelizaciona metoda za dijagnozu entezitisa je klasična radiografija. Međutim, pomoću radiografskog nalaza moguće je detektovati samo kasne znake entezitisa, tj. znake karakteristične za entezitis koji ima hroničan tok. Ovom metodom na entezama je moguće detektovati sledeće znake entezitisa: entezofite (kostne proliferacije) i erozije (126) (Slika 12). Ne postoji radiografski skoring sistem za entezitis.



Slika 12. Rtg nalaz entezitisa tetive tricepsa sa prisutnim entezofitom i erozijama (Iz: D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clini Rheumatol 2006; 20 (3): 473–486)(126)

Za razliku od radiografskog nalaza, nalazom MR moguće je detektovati i rane i kasne promene kod entezitisa (Slika 13).



Slika 13. MR slika entzitisa Ahilove tetive sa prisutnim otokom kosti na mestu insercije uz nalaz retrokalk. burzitisa (Iz: D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin. Rheumatol 2006; 20 (3): 473–486) (126)

Nedavne studije su, međutim, pokazale da MR kao metoda ima nedovoljnu specifičnost za dijagnozu entezitisa (127-130). Razlog niske specifičnosti MR za dijagnozu entezitisa nalazi se u morfološkoj građi same enteze. Naime, fibrozni deo enteze, zbog svog sastava, ima nedovoljan akumulacioni kapacitet za vodu i ne može lako da se detektuje pomoću MR (105, 109, 128).

Osim toga, MR nije praktična za primenu ako je potrebno poređenje obostranih entezitisa ili pak, kliničke potrebe zahtevaju češća kontrolna praćenja. Svakodnevna i rutinska upotreba MR u većini zemalja je ograničena zbog vrlo visoke cene opreme, stručne obuke i pregleda.

MR se ne sme primeniti kod bolesnika koji imaju ugrađeni pace-maker, metalni implantat ili pate od klaustrofobije. Zbog svih nabrojanih razloga, MR se ne preporučuje za dijagnozu i rutinsko procenjivanje perifernog entezitisa (131).

Scintigrafija je pokazala senzitivnost u detekciji zapaljenskih promena kod entezitisa, ali zbog niske specifičnosti retko se koristi kod bolesnika sa SpA (126) (Slika 14).



Slika 14. Scintigrafski nalaz entezitisa peta (Iz: D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis.

Best Pract Res Clini Rheumatol 2006; 20 (3): 473–486) (126)

1.2.5.3.7. Ultrazvučne karakteristike entezitisa

Muskuloskeletni ultrazvuk se godinama unazad u različitim studijama potvrdio kao validna vizuelizaciona metoda za dijagnozu ranih i kasnih promena kod entezitisa (118, 124, 125, 132, 133). Osim toga, visoka rezolucija UZ omogućava izvanrednu prostornu rezoluciju pri ispitivanju, čak i manju od 0,2 mm (134), dok nalaz PD signala omogućuje uvid u stepen vaskularizacije posmatrane enteze.

OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) radna grupa za UZ dala je prvu definiciju ultrazvučne entezopatije koju karakteriše: “ abnormalna hipoehogenost (gubitak normalne fibrilarne strukture) i/ili zadebljanje tetive ili ligamenta na mestu insercije, (mogu se ponekada naći hiperehogeni kalcifikati) koji se vide u dve perpendikularne ravni, moguće prisustvo Dopler signala i/ili kostne promene koje podrazumevaju nalaz entezofita, erozije i iregularnost površine kosti” (135). Ovom definicijom opisane su i rane promene i kasne, strukturne, kostne promene koje karakterišu entezitis. Ova definicija, omogućila je sva potonja ultrazvučna istraživanja entezitisa i razvoj ove oblasti.

Ultrazvuk može da vizualizuje većinu struktura koje su relevantne za SpA-enteze, tetive, sinoviju, hrskavicu, burze i površinu kosti.(136-142). Za sada, postoji samo jedna studija gde je UZ korišćen kod evaluacije zapaljenja u aktivnom sakroiliitisu (143).

Prvi put je značaj ultrazvuka u ispitivanju entezitisa kod bolesnika sa SpA opisan 1994. god. (132), dok je D'Agostino 2003. god. prva ukazala na značaj PD signala u proceni entezitisa kod bolesnika sa SpA (125).

1.2.5.3.8. Ultrazvučne procene entezitisa (Ultrazvučni entezitisni skorovi)

Potreba za ultrazvučnom procenom entezitisa kod bolesnika sa SpA dovela je do razvoja odgovarajućih testova, tzv. ultrazvučnih entezitisnih skorova. Pomenućemo nekoliko ultrazvučnih entezitisnih scoring sistema koji se najčešće pominju u literaturi.

Najstariji ultrazvučni entezitisni skor je GUESS (Glasgow Enthesitis Scoring System) (118). Ovim skorom obuhvaćene su:

- Enteza tetive kvadricepsa, obostrano

- Enteza ligamenta patele na njenom gornjem i donjem pripoju, obostrano
- Enteza Ahilove tetive, obostrano i
- Enteza plantarne fascije, obostrano

GUESS koristi samo tzv. “grey”skalnu procenjujući prisustvo sledećih promena kod entezitisa : (1) povećane debljine ispitanih enteza iznad određene gornje normalne vrednosti dijametra enteze mereno u mm, (2) pripadajućeg burzitisa kod određenih enteza, (3) erozija i (4) entezofita.

Sve navedene promene procenju se ovim skorom kvalitativno (0 poena-promena ne postoji, 1 poen-promena postoji). Totalni mogući GUESS je 36 (Tabela 8).

Tabela 8. GUESS (Glasgow Enthesitis Scoring System) (118)

Enteza tetive kvadricepsa
• Debljina tetive kvadricepsa >6.1 mm
• Suprapatelarni burzitis
• Erozija
• Entezofit
Enteza gornjeg pripoja ligamenta patele
• Debljina ligameta patele >4 mm
• Erozija
• Entezofit
Enteza donjeg pripoja ligamenta patele
• Debljina ligameta patele>4 mm
• Infrapatelarni burzitis
• Erozija
• Entezofit
Enteza Ahilove tetive
• Debljina Ahilove tetive >5.29 mm
• Retrokalkanearni burzitis
• Erozija zadnjeg pola kalkaneusa
• Entezofit zadnjeg pola kalkaneusa
Enteza plantarne fascije
• Debljina plantarne fascije >4.4 mm
• Erozija donjeg pola kalkaneusa
• Entezofit donjeg pola kalkaneusa

Za razliku od ovog skora, D'Agostino i sar. stvorili su ultrazvučni entezitisni skor koji kombinuje “grey”skalnu i PD nalaz (125). Autori su prisustvo PD signala, bilo na kortikalnoj inserciji enteze, unutar tela tetive, na mestu granice telo tetive-enteza ili u burzi smatrali ultrazvučnim znakom entezitisa.

Pomoću ovog skora ispituju se:

- Enteza na velikom trohanteru, obostrano
- Enteza na pubisu, obostrano
- Enteza tetive kvadricepsa, obostrano
- Enteza gornjeg pripoja ligamenta patele, obostrano
- Enteza prednje tibijalne tetive, obostrano
- Enteza Ahilove tetive, obostrano
- Enteza plantarne fascije, obostrano
- Enteza na medijalom epikondilu lakta, obostrano i
- Enteza na lateralnom epikondilu lakta, obostrano.

Stepen težine ultrazvučnog entezitisa kvalitativno je ovim skorom gradiran prema stepenu PD nalaza i strukturnih promena procenjenih “gray” skalom (Tabela 9).

Tabela 9. Uzvučni entezitisni skor prema D'Agostino i sar. (125)

Stepen	Opis promene
1	Vaskularizacija na kortikalnoj inserciji sa normalnim “grey”nalazom
2a	Vaskularizacija udružena sa otokom i/ili hipoehogenošću na kortikalnoj inserciji
3a	Isto kao stepen 2a, plus erozije kortikalne kosti i/ili kalcifikacije enteze, opciono nalaz burzitisa
2b	Abnormal “grey”nalaz kao kod 2a, ali bez vaskularizacije
3b	Abnormal “grey”nalaz kao kod 3a, ali bez vaskularizacije

Alcade i sar. stvorili su SEI (Sonographic Enthesitis Index) (144). U okviru ovog skora ispituju se:

- Enteza tetive kvadricepsa, obostrano
- Enteza gornjeg pripoja ligamenta patele, obostrano
- Enteza donjeg pripoja ligamenta patele, obostrano

- Enteza Ahilove tetive, obostrano i
- Enteza plantarne fascije, obostrano.

SEI se sastoji iz dva skora: skora za akutne lezije (SEI-A) i skora za hronične lezije (SEI-C). SEI-A procenjuje kvalitativno (0 poena-ne postoji, 1 poen-postoji) sledeće promene: (1) povećanu debljinu tetive, (2) hipoehogenost tetive, (3) peritendinozni edem i (4) burzitis. SEI-C procenjuje kvalitativno (0 poena-ne postoji, 1 poen-postoji) sledeće promene: (1) rupturu tetive, (2) smanjenje debljine tetive, (3) tetivne kalcifikacije i (4) erozije. Ukupan moguć skor za SEI-A je 36 poena, a za SEI-C 40 poena. Totalni mogući SEI (SEI-A+SEI-C) je 76 (Tabela 10).

Mada je SEI razvijen kao entezitisni skor njime se zapravo više procenjuju promene na tetivama, nego na entezama.

Tabela 10. SEI (Sonographic Enthesitis Index) (144)

Enteze	Znaci akutne lezije	Znaci hronične lezije
Tetive kvaricepsa	Povećana debljina tetive/ fas.	Ruptura tetive
Gornji pripoj lig. patele	Hipoehogenost tetive/ fas.	Smanj.debljine tetive
Donji pripoj lig. patele	Peritendinozni/perifas. edem	Kalcifikacija tetive
Ahilova tetiva	Burzitis	Erozija
Plantarna fascija		

Još jedan ultrazvučni entezitisni skor koji kombinuje “grey” skalu i PD nalaz je MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) (145).

U okviru MASEI ispituju se:

- Enteza tetive kvadricepsa, obostrano;
- Enteza gornjeg pripoju ligamenta patele, obostrano;
- Enteza donjeg pripoju ligamenta patele, obostrano;
- Enteza Ahilove tetive, obostrano;
- Enteza plantarne fascije, obostrano i
- Enteza tetive tricepsa, obostrano.

Ovaj skor osim semi-kvantitativne procene za entezofite i PD nalaz, ostale karakteristike entezitisa procenjuje kvalitativno. MASEI je prvi koristio logističku regresiju za određivanje prediktivnih vrednosti ultrazvučnih karakteristika entezitisa za SpA. MASEI boduje sa 0 poena kada ne postoje. tj sa 1 poenom boduje postojanje sledećih promena: (1) povećane debljine enteza mereno u mm (kao kod GUESSA), (2)

hipoehogenost tetive, (3) burzitis i (4) male kalcifikacije, sa 2 poena boduje (5) srednje velike kalcifikacije, dok sledeće promene: (6) velike entezofite, (7) erozije i (8) PD nalaz boduje sa 0 kada ih nema, tj. sa 3 poena kada su prisutne. Totalni mogući MASEI je 136 (Tabela 11).

Tabela 11. MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index) (145)

<p>Enteza plantarne fascije</p> <ul style="list-style-type: none">● Struktura plantarne fascije (0 ili 1)● Debljina plantarne fascije > 4.4 mm (0 ili 1)● Erozijska (0 ili 3)● Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)● PD nalaz enteze (0 ili 3) <p>Enteza Ahilove tetive</p> <p>Struktura Ahilove tetive (0 ili 1)</p> <p>Debljina Ahilove tetive >5.29 mm (0 ili 1)</p> <p>Retrokalkanarni burzitis (0 ili 1)</p> <p>Erozijska (0 ili 3)</p> <p>Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)</p> <p>PD nalaz enteze (0 ili 3)</p> <p>Enteza donjeg pripoja ligamenta petele</p> <p>Struktura ligamenta petele (0 ili 1)</p> <p>Debljina ligamenta petele >4 mm (0 ili 1)</p> <p>Infrapatelarni burzitis (0 ili 1)</p> <p>Erozijska (0 ili 3)</p> <p>Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)</p> <p>PD nalaz enteze (0 ili 3)</p> <p>Enteza gornjeg pripoja ligamenta petele</p> <p>Struktura ligamenta petele (0 ili 1)</p> <p>Debljina ligamenta petele >4 mm (0 ili 1)</p> <p>Erozijska (0 ili 3)</p> <p>Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)</p> <p>PD nalaz enteze (0 ili 3)</p> <p>Enteza tetive kvadricepsa</p> <p>Struktura tetive kvadricepsa (0 ili 1)</p> <p>Debljina tetive kvadricepsa >6.1 mm (0 ili 1)</p> <p>Erozijska (0 ili 3)</p> <p>Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)</p> <p>PD nalaz enteze (0 ili 3)</p> <p>Enteza tetive tricepsa</p> <p>Struktura tetive tricepsa (0 ili 1)</p> <p>Debljina tetive tricepsa >4.3 mm (0 ili 1)</p> <p>Erozijska (0 ili 3)</p> <p>Kalcifikacija enteze (0, 1, 2 ili 3)</p> <p>PD nalaz enteze (0 ili 3)</p>
--

Razvoj globalnog ili posebnih ultrazvučnih skorova za dijagnozu i praćenje entezitisa u longitudinalnim studijama kod SpA, razvoj i dokazivanje dijagnostičke i prognostičke vrednosti PD nalaza kod entezitisa, naročito kod bolesnika sa ranim i suspektnim SpA, razvoj u primeni ultrazvučnog skora u multi-centričnim studijama postavljeni su kao neki od važnih zadataka u ultrazvučnoj evaluaciji entezitisa promena kod bolesnika sa SpA (146, 147).

1.2.5.4. Artritis

Zapaljenje zgloba (artritis) javlja se kod svih podgrupa SpA. Može se javiti kao mono-, oligo- ili poliartikularni oblik. Najčešće je lokalizovan na DE, dok je kod PsA i enteropatijskog artritisa čest i na GE. Periferni artritis nađen je kod 46.6% bolesnika sa SpA, kod 14.4% bolesnika sa AS i 18.2% bolesnika sa neradiografskom aksijalnom formom SpA (34). U španskoj studiji periferni artritis nađen je kod 20% bolesnika sa AS, kod 51% bolesnika sa PsA i kod 21% bolesnika sa nSpA (116). U velikoj francuskoj studiji, zavisno od primenjenih kriterijuma za SpA, artralgijske su zabeležene od 55-61.6 % bolesnika, a artritis od 21.5- 25 % bolesnika sa SpA (148).

1.2.5.5. Daktilitis

Daktilitis predstavlja zapaljenje svih zglobova i tetiva na prstu šake ili stopala. Manifestacija daktilitisa je bol, crvenilo i otok čitavog zahvaćenog prsta koji je kao takav dobio naziv "kobasičast prst". Daktilitis je prisutan kod skoro polovine bolesnika sa PsA (149), dok je kod AS nađen samo kod 2.1 % bolesnika, a nađen je i kod 3.1% bolesnika sa neradiografskom aksijalnom formom SpA (150).

1.2.5.6. Promene na koži i sluzokoži

Psorijaza je hronična bolest kože od koje boluje ukupno 1-3% svetske populacije (49). Psorijaza je, najverovatnije, genetski uslovljeno oboljenje kože u čijem nastanku mogu učestvovati nepoznati i različiti provokirajući faktori - psihološka trauma, infekcija ili lekovi.

Psorijaza se može manifestovati sa nekoliko promena na koži, veličine novčića, ali se može manifestovati i u vidu psorijaznih ploča na čitavoj površini tela, lica, poglavine i noktima. Kožne promene se manifestuju zadebljalom, crvenom kožom koja je prekrivena beličastim, debelim ljuspicama. Ove promene obično ne svrbe, ali se u manjem procentu bolesnika može javiti i svrab. Promene su najčešće prisutne na laktovima i kolenima, tj na spoljnim stranama ekstremiteta.

Ostale promene na koži i sluzokoži koje se mogu naći su: konjuktivitis, bezbolne, crvenkaste, plitke ulceracije na sluznici usne duplje, keratoderma blenorrhagicum (bezbolne, crvene makule koje ne svrbe, prelaze u papule ili kruste, obično se nalaze na tabanima), balanitis circinata (bezbolne, ovalne, plitke ulceracije koje su oivičene brojnim, sitnim vezkulama, nalaze se na glansu penisa ili na koži genitalne i perianalne regije) (91).

1.2.5.7. Infekcije gastrointestinalnog i urinarnog trakta

Veliki broj bakterija mogu da izazovu infekciju gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Najčešći uzročnici su Chlamydia, Salmonella, Yersinia, Shigella, Campylobacter i Clostridium. Ove infekcije za posledicu mogu imati nastanak reaktivnog artritisa ili spondilitisa. Ispitivanja su pokazala da 1-3% bolesnika sa uretritisom koji je izazvan hlamidijom i 6-30% bolesnika sa enterobakterijskom infekcijom dobije artritis (151, 152). Prema dosadašnjim saznanjima 30-80 % bolesnika sa reaktivnim artritisom su HLA-B27 pozitivni (153).

1.2.5.8. Akutni prednji uveitis

Akutni prednji uveitis je zapaljenje prednjeg uvealnog trakta. Akutni prednji uveitis manifestuje se cilijarnim bolom, crvenilom oka sa cilijarnom injekcijom, pojačanim suzenjem, fotofobijom i slabijim vidom. Akutni prednji uveitis je jednostran, može biti serozan ili serofibrozan, vrlo često recidivira. Učestalost recidiva povećava mogućnost nastanka očnih komplikacija. Pojava i učestalost akutnog prednjeg uveitisa povezana je sa prevalencom pozitivnog HLA-B27 nalaza. Naime, HLA-B27 negativni bolesnici sa akutnim prednjim uveitisom nisu u riziku da obole od SpA. Prema nekim

istraživanjima čak 40% bolesnika sa SpA ima epizodu akutnog prednjeg uveitisa, ako što i 40% bolesnika sa akutnim prednjim uveitisom zapravo imaju neprepoznati SpA (154-162).

1.2.5.9. Enteropatijske bolesti

Kronova bolest ili regionalni enteritis predstavlja zapaljenjsku i hroničnu bolest digestivnog trakta sa zahvatnjem bilo kog njegovog dela. Kronova bolest može da se javi u bilo kom životnom dobu, ali najčešće se javlja između 15. i 35. godine. Oba pola podjednako obolevaju od ove bolesti. Kronova bolest ima nepredvidljiva pogoršanja i poboljšanja. Simptomi zavise od zahvaćenog regiona creva i od aktivnosti bolesti. Kliničke karakteristike Kronove bolesti su: dijareja (obično bez prisustva krvi), steatoreja, bol u truhu, povišena telesna temperatura, opšta slabost. Kod dece i kod starih osoba jedini simptomi mogu da budu povišena telesna temperatura i gubitak u težini. Zbog hroničnog toka bolesti može doći do nastanka fokalnih suženja u digestivnom traktu. Ulcerozni kolitis je zapaljenjska bolest creva koja zahvata isključivo debelo crevo (najčešće distalni deo debelog creva i rektum). Kliničke karakteristike ulceroznog kolitisa su: dijareja koja traje više od 6 meseci, a da se obično ne nađu infektivni uzročnici, stolice su često krvave. Dijagnoza obe bolesti postavlja se na osnovu anamneze, laboratorijskih, ali pre svega, radiografskih i endoskopskih nalaza (91).

1.2.6. Podgrupe spondiloartritisa

1.2.6.1. Ankilozirajući spondilitis

Ankilozirajući spondilitis je hronična imuno-inflamatorna bolest koja zahvata sakroilijačne zglobove, sinovijske zglobove kičme, enteze fibroznih prstenova intervertebralnih diskusa, zglobnih kapsula i paravertebralnih ligamenata, periferne enteze, periferne zglobove (najčešće koksifemorani i glenohumeralni), a moguće je prisustvo i vanskeletnih manifestacija. Genetski marker za AS je HLA-B27 koji se nalazi kod 90-95 % bolesnika (51, 52). Prevalenca AS, zavisno od zemlje, varira od 0,6 do 3,1% (47, 48, 163, 164).

Ankilozirajući spondilitis najčešće počinje bolom i osećajem ukočenosti u donjem delu leđa. Bolovi se javljaju u toku noći ili rano ujutru i nakon dužeg perioda mirovanja. Tegobe se smanjuju vežbanjem i kretanjem. Bol se širi naizmenično u glutealne predele i duž zadnje strane nadkolenica. Kod bolesnika kod kojih su zahvaćeni torakalna kičma i kostosternalni zglobovi javlja se bol u grudima prilikom disanja. Strukturne promene na kičmenom stubu uslovljene bolešću dovode vremenom do ograničene pokretljivosti kičmenog stuba, gubitka njegovih fizioloških krivina i promenjene posture tela. Zahvaćenost perifernog zgloba manifestuje se bolom ili otokom, a hronicitet patoloških promena može dovesti do poremećaja funkcije istog. Entezitis je često subklinički i nedijagnostikovano kod ovih bolesnika.

Zbog nesklada između simptoma bolesti i kliničkog nalaza koji su nekada, a posebno u početku, nekarakteristični, zbog nespecifičnih laboratorijskih nalaza i često kasnih radiografskih promena postoji ogromno kašnjenje u ranom postavljanju dijagnoze bolesti i teškoće u proceni toka aktivnosti bolesti (91, 120, 165, 166).

1.2.6.2. Psorijazni artritis

Psorijazni artritis je zapaljenska bolest koja se javlja kod 5–17% bolesnika koji boluju od psorijaze.(33). Naziv psorijazni artritis prvi put je upotrebljen 1860. god. (167). Međutim, dugo se, smatralo da se radi o nespecifičnom RA kod koga istovremeno postoji i psorijaza. Kao samostalni klinički entitet PsA je prepoznat tek 1964. god. (168). Vremenom su razvijani brojni kriterijumi za PsA (170-175), sve do poslednjih CASPAR kriterijuma (40).

Kliničke manifestacije prisutne kod PsA su: psorijaza, artritis bilo kog perifernog zgloba, tipična zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova šaka i interfalangealnih zglobova stopala, tipični mutilantno erozivni artritis, daktilitis, entezitis, tzv. atipični spondilitis i sakroiliitis, nalaz paraspinalnih osifikacija (176-178).

1.2.6.3. Reaktivni artritis

Reaktivni artritis karakteriše se zapaljenjem zgloba ili zglobova koje je izazvano nekom vanzglobnom bakterijskom infekcijom. Decenijama je sinonim za ReA bio Rajterov sindrom. Danas se naziv Rajterov sindrom koristi samo kada postoji klasični

trijas koji je Rajter prvi opisao: artritis, uretritis i konjuktivitis (179).

Sve bakterije mogu biti okidači za nastanak ReA, ali najčešće su Chlamydia, Salmonella, Yersinia, Shigella, Campylobacter, and Clostridium. Mehanizam nastanka artritisa nije u potpunosti razjašnjen. Bakterije nisu nađene u zahvaćenim zglobovima, ali se smatra da su bakterijski fragmenti dospevši do zgloba izazvali njegovo zapaljenje (180). U prilog ovakvog mehanizma nastanka bolesti je identifikacija bakterijskih antigena uz pomoć specifičnih antitela (181), kao i nalaz PCR (polymerase chain reaction) metodom bakterijskih nuklearnih kiseina (182).

Kliničke manifestacije koj se mogu naći kod ReA su: mono- ili asimetrični oligoartritis na DE, daktilitis, entezitisi, atipični spondilitis i sakroiliitis, konjuktivitis, keratoderma blenorrhagicum, balanitis, promene na sluznici usne duplje. Reaktivni artritis može imati blag, akutni tok, može spontano da prođe ili da poprimi recidivantni oblik i hronični tok.

1.2.6.4. Enteropatijski artritis

Pojava artritisa, spondilitisa i sakroiliitisa u toku Kronove bolesti i ulceroznog koliitisa spade u subgrupu spondiloartritisa koja se zove enteropatijski artritis.

Kliničke karakteristike su slične kod obe bolesti: obično blag artritis, ponekada je recidivantan, obično je mono- ili asimetrično oligoartikularan, lokalizovan najčešće na velikim zglobovima donjih ekstremiteta.

Prisutni su atipični sakroiliitis i spondilitis. Aktivnost Kronove bolesti i ulceroznog koliitisa ima uticaja na težinu artritisa i sakroiliitisa, ali nema uticaja na težinu spondilitisa (91). Entezitisi se javljaju najčešće na DE.

1.2.6.5. Nediferentovani spondiloartritis

Nediferentovani SpA ima neke od odlika SpA, ali ne ispunjava kriterijume za dijagnozu određene podgrupe SpA. Prvi put je nSpA opisan osamdesetih godina XX veka. Autori koji su ispitivali prevalencu SpA, utvrdili su da prevalenca nSpA iznosi 0,67% (43). Ponekada nSpA može kratko da traje, ne ostavljajući nikakve posledice. Međutim, nSpA može biti i početna faza bilo koje podgrupe SpA, a najčešće AS. Više

od polovine bolesnika sa nSpA razvija AS posle 5-10 godina .

Karakteristike nSpA su asimetrični oligoartritis na DE, enetezitis, sakroiliitis, spondilitis, udruženost sa pozitivnim nalazom HLA-B27 (183-190).

1.2.7. Praćenje i merenje aktivnosti spondiloartritisa

Praćenje toka SpA je neophodno i mora da bude kontinuirano, jer se radi o bolesti koja ima hroničnu, sporu ali progresivnu evoluciju. Smisao praćenja toka bolesti je da se primeni odgovarajuće i pravovremeno lečenje bolesnika. Na taj način se, u najvećoj mogućoj meri, mogu sprečiti teška strukturna i funkcionalna oštećenja čime se poboljšava kvalitet života bolesnika.

Procena aktivnosti bolesti podrazumeva procenu raširenosti i određivanje stepena zapaljenskog procesa na zahvaćenim strukturama kao i procenu progresije patoloških promena.

Imajući sve navedeno u vidu, ASAS radna grupa razvila je preporuke koje sadrže set odgovarajućih merenja sa ciljem praćenja aktivnosti bolesti. ASAS radna grupa preporučila je primenu ovih setova merenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi i u toku studijskih ispitivanja (191-194).

Osnovnim setom merenja koje je ASAS preporučio za svakodnevni rad procenjuje se:

1. Funkcionalna sposobnost bolesnika pri svakodnevnim aktivnostima koristeći BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (195) prikazanom u Tabeli 12.

2. Intenzitet bola u kičmenom stubu, računajući i noćni bol, u toku prethodne nedelje. Bol se meri na VAS (Vizuelna Analogna Skala) ili na numeričkoj skali- NRS (Numerical Rating Scale)

3. Pokretljivost kičmenog stuba (kliničkim merenjem respiratorne pokretljivosti, rotacije vratne kičme, rastojanje potiljak-zid, modifikovanog Šoberovog indeksa i lateralne fleksije kičme) (91) ili koristeći BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (196) koji je prikazan u Tabeli 13.

4. Bolesnikova opšta procena bolesti u toku prethodne nedelje (koristeći VAS ili NRS) i procena ukočenosti u toku prethodne nedelje (trajanje jutarnje ukočenosti, u kičmi, koristeći VAS ili NRS)

5. Broj otečenih zgobova od 44 ukupno određenih zglobova za pregled
6. Prisustvo kliničkih enetezitis koristeći kliničke entezitisne indekse MASES (120) ili BEI (122)

7. Prisustvo laboratorijskih parametara zapaljenja, najpoželjniji je merenje nivoa C-reaktivnog proteina (CRP)

8. Aktivnost bolesti od strane samog bolesnika koristeći BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (197) prikazanom u Tabeli 14. Visoka aktivnost AS podrazumeva vrednost BASDAI ≥ 4 (skor 0–10). U ovu svrhu koristi se i DFI (Dougados Functional Index) (198). Aktivnost bolesti može se meriti i na standardnoj VAS skali (0-10cm).

Intenziteta umora određuje se koristeći VAS ili NRS. ASAS radna grupa preporučila je da se za procenu umora koriste pitanja u BASDAI koja se odnose na umor- FQ-BASDAI (Fatigue Question Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (197).

ASAS radna grupa preporučila je i primenu sledećih indeksa za praćenje progresije bolesti tokom vremena (191-194):

1. Poboljšanje bolesti, tzv. ASAS 20 odgovor, podrazumeva poboljšanje $\geq 20\%$ i apsolutno poboljšanje ≥ 10 jedinica (na skali 0-10 cm) u 3 od sledeća 4 domena:

- bolesnikova procena bola (na VAS skali od “bez bola” do “ozbiljan bol”)
- bolesnikova procena noćnog i ukupnog bola u kičmi (na VAS skali od “bez bola” do “vrlo ozbiljan bol”)
- procena funkcionalne sposobnosti bolesnika u svakodnevnim aktivnostima, koristeći BASFI (195)
- procena zapaljenja, koristeći poslednja 2 pitanja koja se odnose na jutarnju ukočenost u BASDAI (197).

2. Značajnije poboljšanje bolesti, tzv. ASAS 50 I ASAS 70 odgovor, podrazumeva poboljšanje za $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ i apsolutno poboljšanje ≥ 10 jedinica (na skali 0-10cm) u 3 od sledeće nabrojanih testova: BASDAI, BASFI, BASMI, DFI, FQ-BASFI.

Tabela 12. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (195)

MOLIMO OZNAČITE NA DOLE DATOJ LINIJI NIVO SPOSOBNOSTI SA KOJOM STE MOGLI DA OBAVITE SVAKU OD NAVEDENIH RADNJI TOKOM PROŠLE NEDELJE

NB: Pomagalo je svako sredstvo koje vam pomaže da izvršite radnju ili pokret

PRIMER:

LAKO _____ NEMOGUĆE

- 1) Obuvanje čarapa ili hulahopa bez ičije pomoći ili pomagala (npr. pomagalo za nazuvanje čarapa)
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 2) Povijanje iz struka unapred da biste podigli hemijsku olovku sa poda bez pomagala
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 3) Dosezanje do visoke gornje police bez ikakve pomoći ili pomagala (npr. bez ičije pomoći ili oslanjanja na ruku)
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 4) Ustajanje sa trpezarijske stolice bez naslona za ruke bez ikakve pomoći ili korišćenja ruke
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 5) Ustajanje sa poda iz ležećeg položaja na leđjima bez pomoći
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 6) Stajanje bez oslanjanja u trajanju od 10min bez osećanja nelagodnosti
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 7) Penjanje 12-15 stepenika bez korišćenja rukohvata ili poštapanja (jednom nogom na svaki stepenik)
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 8) Gledanje preko ramena bez okretanja tela
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 9) Obavljanje fizički zahtevnih radnji (npr. fizioterapijske vežbe, rad u bašti ili sportovi)
LAKO _____ NEMOGUĆE
- 10) Obavljanje celodnevnih aktivnosti bez obzira da li su kod kuće ili na poslu
LAKO _____ NEMOGUĆE

Tabela 13. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) (196)

	Blago ograničenje 0	Umereno ograničenje 1	Ozbiljno ograničenje 2
Cervikalna rotacija (sred. vred. levo i desno)	> 70 stepeni	20 –70 stepeni	< 20 stepeni
Distanca tragus-zid (sred. vred. levo i desno)	< 15 cm	15 – 30 cm	> 30 cm
Lateralna fleksija lumbalne kičme (sred. vred. levo i desno)	>10 cm	5 – 10 cm	< 5 cm
Lumbalna fleksija (modifikovani Šoberov znak)	> 4 cm	2 – 4 cm	< 2 cm
Intermaleolarna distanca	> 100cm	70 – 100 cm	< 70 cm

Tabela 14. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (197)

MOLIMO STAVITE ZNAK NA DOLE DATOJ LINIJI DA OBELEŽITE ODGOVOR NA SVAKO PITANJE KOJE SE ODNOSI NA PRETHODNU NEDELJU

1) Kako biste opisali ukupan nivo iscrpljenosti / umora koji ste osećali?

BEZ _____ VEOMA JAK

2) Kako biste opisali ukupan nivo bola u vratu, leđjima i kuku koji ste imali?

BEZ _____ VEOMA JAK

3) Kako biste opisali ukupan nivo bola/otoka u zglobovima (izuzev vrata, leđa i kukova) koji ste imali?

BEZ _____ VEOMA JAK

4) Kako biste opisali ukupan nivo nelagodnosti koji ste imali prilikom dodira ili pritiska bilo kog osetljivog predela?

BEZ _____ VEOMA JAK

5) Kako biste opisali ukupan nivo jutarnje ukočenosti koji ste imali od trenutka budjenja?

BEZ _____ VEOMA JAK

6) Koliko traje vaša jutarnja ukočenost od trenutka kada ste se probudili?

0 ½ 1 1 1/2 2sata

Vizuelizacione metode nisu su se našle u ASAS setu za svakodnevno kliničko praćenje bolesti. Vizuelizacione metode treba koristiti kao meru praćenja u kliničkim studijama razvijajući njihove specifične scoring sisteme.

1.2.8. Lečenje spondiloartritisa

Optimalno lečenje bolesnika sa SpA predstavlja istovremenu primenu medikamentnog i nemedikamentnog lečenja.

1.2.8.1. Medikamentno lečenje

Medikamentno lečenje bolesnika sa SpA bilo je isključivo simptomatsko, sve do pojave lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB) i savremene biološke terapije, kojima je moguće promeniti tok i prognozu bolesti.

Pravovremeno, sveobuhvatno i efikasno lečenja bolesnika sa SpA postali su imperativ u reumatologiji što je rezultiralo preporukama ekspertskih grupa o postupcima i načinu lečenja u ovoj oblasti (199-204).

Poslednje preporuke o lečenju bolesnika iz 2011. god. odnose se na lečenje bolesnika sa AS, ali se zapravo mogu primeniti i na lečenje bolesnika sa aksijalnom formom SpA (205). U nastavku će biti ukratko navedene grupe lekova koje se koriste u lečenju bolesnika sa SpA.

1.2.8.1.1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) preporučuju se kao prvi izbor za lečenje bola i ukočenosti kod bolesnika sa SpA. Pri davanju ovih lekova treba uzeti u obzir sve rizike koje oni nose pri dugotrajnoj upotrebi. Analgetici, paracetamol i opiodi preporučuju se ako je uzimanje NSAIL kontraindikovano ili neefikasno.

Prema poslednjim preporukama o lečenju bolesnika nakon pojedinačne primena najmanje dva NSAIL, u maksimalno preporučenoj dozi, u periodu od po 4 nedelje (ukupno trajanje terapije tokom 8 nedelja) treba proceniti efikasnosti lečenja ovim lekovima.

1.2.8.1.2. Glikokortikoidni lekovi

Na mestima lokalne inflamacije mogu se primeniti kortiosteroidne injekcije.

Dosadašnje znanje i studije nisu dokazali svrsishodnost sistemske upotrebe kortikosteroida.

1.2.8.1.3. Lekova koji menjaju tok bolesti

Lekova koji menjaju tok bolesti ne koriste se kod bolesnika sa SpA u meri koliko su nezaobilazni u lečenju bolesnika sa RA. Naime, nema dokaza o efikasnosti lečenja aksijalne forme bolesti pomoću ove grupe lekova, uključujući sulfasalazin i metotreksat. Preporuke su da se upotreba sulfasalazina može razmotriti kod bolesnika sa perifernim artritismom.

1.2.8.1.4. Antagonisti faktora nekroze tumora alfa (TNF- α)

Brojne studije ispitivale su i danas ispituju efikasnost antagonista faktora nekroze tumora alfa (TNF- α), tzv. anti-TNF lekova, u lečenju bolesnika sa SpA, posebno bolesnika sa AS (206-214). Na osnovu najnovijih preporuka nije neophodna prethodna obavezna upotreba LMTB, niti je obavezna njihova upotreba zajedno sa anti-TNF lekovima.

Pokazana je veća efikasnost anti-TNF lekova kod bolesnika u ranoj, nego kod bolesnika u kasnoj fazi bolesti (215-217). Postoje dokazi o poboljšanju simptoma kod bolesnika koji imaju znake i simptome perifernog artritisa i entezitisa (218,219).

U najnovijim ASAS preporukama za lečenje anti-TNF lekovima (220) glavne razlike u odnosu na prethodne preporuke (221,222) odnose se na preporuku da se anti-TNF lekovima mogu lečiti bolesnici sa aksijalnom formom SpA koji ispunjavaju ASAS kriterijume. To uključuje i bolesnike sa AS koji ispunjavaju modifikovane Njujorške kriterijume ali i one bolesnike koji ih ne ispunjavaju. Takva preporuka, zapravo, znači da se u ranoj fazi bolesti može krenuti sa primenom ovih lekova.

Druga promena u odnosu na prethodne preporuke je da pre anti-TNF lekova treba početi sa uzimanjem najmanje dva NSAIL u trajanju od 4 nedelje, umesto ranije preporučenih tri meseca. Efikasnost lečenja treba proceniti najranije posle 12 nedelja.

Dosadašnje studije nisu dokazale razliku u efikasnosti različitih anti-TNF lekova na aksijalne, artikularne i entezitisne manifestacije bolesti. Ukoliko jedan anti-TNF lek ne daje zadovoljavajući odgovor treba ga zameniti drugim (223-227).

Za sada nema dokaza o svrsishodnosti upotrebe bilo kojih drugih bioloških lekova kod AS izuzev anti-TNF lekova.

1.2.8.1.5. Lečenje ekstra-artikularnih manifestacija i pridruženih bolesti

Ekstra-artikularne manifestacije koje su karakteristične za SpA bolesnike, kao što su psorijaza, uveitis, Kronova bolest, ulcerozni kolitis, kao i česte pridružene bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti i osteoporoza, treba lečiti u saradnji sa odgovarajućim specijalistima.

1.2.8.2. Nemedikamentno lečenje

Nemedikamentno lečenje podrazumeva edukaciju bolesnika, fizikalnu terapiju i redovno terapijsko vežbanje.

Vežbanje podrazumeva veliki broj raznovrsnih individualnih i grupnih kineziterapijskih programa na parteru, ali i hidrokineziterapijskih programa u vodi. Vežbanje se može i treba sprovoditi u kućnim uslovima ali se smatra da je stručno vođeno vežbanje u grupi mnogo efikasnije.

U lečenju bolesnika sa SpA savetuje se kombinovana primena terapijskog vežbanja i fizikalne terapije. Različitim modalitetima fizikalne terapije i kineziterapije smanjuje se bol, povećava pokretljivost kičme i zglobova i poboljšava se funkcionalna sposobnost bolesnika.

U studiji koja se bavila istraživanjem efikasnosti nemedikamentnog lečenja kod bolesnika sa SpA, važnost i efikasnost ovog načina lečenja, pored subjektivne procene samih bolesnika, dokazana je i poboljšanjem vrednosti BASFI i vrednosti BASDAI (228).

1.2.8.3. Hirurško lečenje

Hirurško lečenje bolesnika sa SpA primenjuje se kada postoje teške radiografske strukturne promene i poremećaj funkcije nekog od perifernih zglobova koji su najčešće zahvaćeni kod bolesnika sa SpA, a to su koleno i kuk. Takođe, treba razmotriti hirurško lečenje na kičmenom stubu ukoliko dođe do nastanka velikih deformiteta i vertebralnih fraktura (228).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Utvrđivanje razlike u ultrazvučnim karakteristikama entezitisa kod bolesnika sa spondiloartritisom u odnosu na ultrazvučne karakteristike entezitisa kod bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa i bolesnika kod kojih je entezitis mehački uslovljen.

2. Utvrđivanje povezanosti ultrazvučnog i PD nalaza entezitisa sa kliničkim i radiografskim nalazom entezitisa kod ispitivanih bolesnika.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, duplo slepa studija. Istraživanje je obuhvatilo 127 bolesnika sa postavljenom dijagnozom entezitisa od strane ordinirajućeg reumatologa. Dijagnoza entezitisa postavljena je na osnovu prisustva bola i/ili osetljivosti i/ili otoka enteze u vreme kliničkog pregleda od strane ordinirajućeg reumatologa.

Među ispitivanim bolesnicima bilo je 75 bolesnika sa SpA koji su ispunili ESSG (26) ili ASAS (33, 34) kriterijume, 26 bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA) koji su ispunili ACR (American College of Rheumatology) kriterijume iz 1988. (229) ili ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) klasifikacione kriterijume za RA (230) i 26 bolesnika sa mehanički uslovljenim entezitisima-MRE (mechanical related enthesitis) koji su ispunili kriterijum da nisu imali, osim mehaničke, nijednu drugu moguću etiologiju entezitisa.

Među bolesnicima sa SpA bilo je 39 bolesnika sa AS koji su ispunili modifikovane Njujorške kriterijume (24), 26 bolesnika sa PsA koji su ispunili CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterijume (40), 6 bolesnika sa ReA koji su ispunili kriterijume Wilkens i dr. (231) i 4 bolesnika sa nSpA koji su ispunili kriterijum za SpA (26), ali bez definitivne dijagnoze AS, PsA, ReA ili entropatijskog artritisa. Dužina bolesti definisana je kao period od postavljanja dijagnoze osnovne bolesti do uključanja u studiju.

Kriterijumi za uključanje u istraživanje bili su starost bolesnika iznad 18 godina, postavljena dijagnoza bolesti, mogućnost redovnog dolaženja na četiri predviđene vizite (prva vizita, vizite posle 1, 3 i 6 meseci od prve vizite). Bolesnici nisu uključivani ukoliko su imali, perifernu neuropatiju, nedavnu traumu i/ili operaciju na petama, kolenima i laktovima.

Svi bolesnici potpisali su informisani pristanak za učešće u ovom istraživanju. Istraživanje je odobrio Etički komitet Instituta za reumatologiju, Beograd, Srbija.

3.2. Procena bola, ukočenosti, funkcionalne sposobnosti bolesnika i aktivnosti bolesti

Podaci o godinama bolesnika, polu, dužini bolesti, telesnoj težini i visini uzeti su iz odgovarajućeg upitnika sa ovim pitanjima koji je svim bolesnicima dat na prvoj viziti. Podaci o telesnoj težini i visini uzimani su zbog određivanja BMI (Body Mass Index).

Na svakoj viziti bolesnik je davao sopstvenu procenu intenziteta bola u leđima i bola u entezama. Intenzitet bolova određivan je pomoću VAS skale za bol (232-235). Ova skala je odabrana jer je laka, jasna i brza za primenu. Na horizontalnoj skali dužine 10 mm bolesnik je sam određivao intenzitet bola u leđima, a nakon jednog minuta i intenzitet bola u entezama. Vrednost na VAS skali od 0 mm značila je odsustvo bola, a vrednost od 10 mm značila je prisutvo najjačeg mogućeg bola. Procena bola se odnosila na period koji je obuhvatao prethodna 24 h. VAS skala je korišćena i za procenu stepena jutarnje ukočenosti i procenu aktivnosti bolesti od strane bolesnika. Vrednost na skali od 0 mm je značila odsustvo, a vrednost 10mm je značila najveći mogući stepen ukočenosti, tj. aktivnosti bolesti. Upitnici BASFI (195) i BASDAI (197) su dobro poznati, validirani upitnici koji su dizajnirani samo za bolesnike sa AS. Međutim, pošto je ispitivanje bolesnika bilo "slepo" i nije se smela znati njihova osnovna dijagnoza bolesti, svim bolesnicima na svakoj viziti dato je da sami popune ove upitnike.

3.3. Kliničko ispitivanje enteza, zglobova i kičmenog stuba

Na svakoj viziti tzv. "slepi" klinički pregled enteza, zglobova i pokretljivosti kičmenog stuba obavljao je reumatolog koji nije znao dijagnozu bolesti, mesto entezitisa, laboratorijske, radiografske i ultrazvučne nalaze.

Klinički su ispitivane sledeće enteze:

1. Enteza plantarne fascije (PF), obostrano;
2. Enteza Ahilove tetive (AT), obostrano;
3. Enteza gornjeg pripoja ligamenta patele (GLP), obostrano;
4. Enteza donjeg pripoja ligamenta patele (DLP);

5. Enteza tetive kvadricepsa (TK), obostrano;
6. Enteza tetive gluteusnih mišića (TGM) na velikom trohanteru (VT) femura, obostrano;
7. Enteza zajedničke tetive ekstenzora podlaktice (ZTEP) na lateralnom epikondilu (LE), obostrano;
8. Enteza zajedničke tetive fleksora podlaktice (ZTFP) na medijalnom epikondilu (ME), obostrano i
9. Enteza tetive tricepsa (TT) na olekranonu (O) lakta, obostrano.

Klinički pregled entezitisa podrazumevao je kvalitativno određivanje otoka na mestu enteze (0 poena-nema otoka, 1 poen-ima otoka) i semikvantativno određivanje osetljivosti ili bola izazvanog pritiskom prsta na entezu (0 poena-nema osetljivosti ili bola, 1 poen-mala osetljivost, tj. bol, 2 poena-umerena osetljivost, tj. bol, 3 poena-jaka osetljivost, tj. bol). Klinički entezitisni skor definisan je kao zbir ovako dobijenih poena na svim ispitanim entezama. Klinički entezitisni skor određivan je za svakog bolesnika na svakoj od četiri vizite. Klinički pregled bolesnika obuhvatio je i određivanje broja osetljivih i otečenih perifernih zglobova na svakoj viziti. Na svakoj viziti, za svakog bolesnika, "slepi" kliničar reumatolog je određivao vrednost BASMI (196).

3.4. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski parametri zapaljenja, sedimentacija eritrocita (SE) i nivo C-reaktivnog protein (CRP) određivani su kod svih bolesnika, na svakoj viziti. Kompletna krvna slika urađena je samo na prvoj viziti. Podaci o nalazu HLAB27 uzeti su od bolesnika sa SpA ukoliko su ih imali. Podaci o nalazu reumatoidnog faktora (RF) uzeti su od bolesnika sa RA ukoliko su ih imali.

3.5. Kompozitni pokazatelji aktivnosti bolesti

Za svaku vizitu kod svih bolesnika sa AS određivani su su oba podtipa ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score): skor koji koristi vrednost SE-ASDAS-SE i skor koji koristi vrednost CRP- ASDAS-CRP (236-239). Kod bolesnike sa RA određivan je DAS28 (4) (Disease Activity Score) (240, 241).

Računanje ASDAS-a zahtevalo je uzimanje sledećih podataka:

- intenzitet bola u leđima (0-10);
- stepen jutarnje ukočenosti (0-10);
- bolesnikova procena aktivnosti bolesti (0-10);
- intenzitet perifernog bola ili otoka (0-10);
- SE (mmHg/h);
- CRP (mg/l)

Bolesnici sa AS koji imaju vrednost ASDAS $< 1,3$ imaju bolest u inaktivnoj fazi. Bolesnici koji imaju vrednost ASDAS između 1,3 i 2,1 imaju umerenu aktivnost bolesti. Bolesnici koji imaju vrednost ASDAS između 2,1 i 3,5 imaju visoku aktivnost bolesti, dok bolesnici koji imaju vrednost ASDAS $> 3,5$ imaju veoma visoku aktivnost bolesti.

Računanje DAS28 zahtevalo je uzimanje sledećih podataka:

- broj osetljivih zglobova (0-28)
- broj otečenih zglobova (0-28)
- SE (mmHg/h)
- bolesnikova procena aktivnosti bolesti (0-10 mm)

Bolesnici sa RA koji imaju vrednost DAS28 $< 2,6$ imaju bolest u inaktivnoj fazi. Bolesnici koji imaju vrednost DAS28 između 2,6 i 3,2 imaju nisku aktivnost bolesti. Bolesnici koji imaju vrednost DAS28 između 3,2 i 5,1 imaju umerenu aktivnost bolesti, dok bolesnici koji imaju vrednost DAS28 $> 5,1$ imaju visoku aktivnost bolesti.

3.6. Radiografski nalazi

Radiografsku analazu patoloških promena na SI zglobovima i entezama procenjivao je iskusni radiolog. Promene na SI zglobovima procenjivane su na osnovu Njujorških kriterijuma (96). Prema ovim kriterijumima radiografske promene na SI zglobovima mogu se podeliti u pet stadijuma:

- Stadijum 0- normalan nalaz na SI zglobovima
- Stadijum I-suspektne patološke promene uz odsustvo specifičnih radiografskih abnormalnosti
- Stadijum II-nalaz minimalnog sakroilitisa (značajno smanjenje jasnoće

ivica zglobnih površina, minimalne erozije, skleroza zglobnih površina, više izražena u ilijačnom delu, suženje zglobnog prostora

- Stadijum III- nalaz umerenog sakroiliitisa (sigurna skleroza obe SI zglobne površine, izrazito suženje do gubitka zglobnog prostora, fokalno premošćavanje, ankiloza zglobnog prostora
- Stadijum IV- potpuna ankiloza zglobnog prostora

Radiografska analiza promene na entezama podrazumevala je kvalitativnu procenu postojanja entezofita i erozija (0 poena- nema entezofita, tj. nema erozija; 1 poen- ima entezofita, tj. ima erozija). Radiolog nije znao dijagnozu bolesti, kliničke, laboratorijske niti ultrazvučne nalaze bolesnika.

3.7. Ultrazvučno ispitivanje

3.7.1. Ultrazvučni aparat

Ultrazvučno ispitivanje enteza rađeno je pomoću aparata sa visoko softiciranim softverom, Logiq 9 (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA) sa M12L Matrix Array 5-13MHz linearnom sondom.

PD ispitivanje rađeno je korišćenjem najmanjeg colour box-a i najvećeg mogućeg prioriteta za boje. Korišćen je “low flow” i “medium” filter sa ciljem minimiziranja artefakata. Korišćena je PRF od 500-750 Hz i maksimalni “gain” kojim je eliminisana tzv. ultrazvučna “pozadinska buka”.

3.7.2. Ultrazvučni pregled enteza

Ultrazvučno ispitivanje enteza radilo je dvoje iskusnih ultrasonografista. Ultrazvučni pregledi obavljani su na svakoj viziti 10 minuta nakon kliničkog pregleda. Ultrasonografisti su svoje preglede vršili istog dana sa razmakom od 10 minuta između dva ultrazvučna pregleda. Bolesnicima je objašnjeno, prilikom uključivanja u istraživanje, zbog čega neće moći da razgovaraju sa ultrasonografistima.

Ultrasonografisti nisu znali identitet bolesnika, dijagnozu bolesti, mesto entezitisa, kliničke, laboratorijske i radiografske nalaze, kao ni međusobne ultrazvučne

nalaze.

Na svakoj viziti ultrazvučno su ispitivane iste enteze koje su prethodno ispitane klinički:

1. Enteza plantarne fascije (PF);
2. Enteza Ahilove tetive (AT);
3. Enteza gornjeg pripoja ligamenta patele (GLP);
4. Enteza donjeg pripoja ligamenta patele (DLP);
5. Enteza tetive kvadricepsa (TK);
6. Enteza tetive gluteusnih mišića (TGM);
7. Enteza zajedničke tetive ekstenzora podlaktice (ZTEP);
8. Enteza zajedničke tetive fleksora podlaktice (ZTFP) i
9. Enteza tetive tricepsa (TT).

Sve enteze su ispitane obostrano, u transverzalnoj i longitudinalnoj ravni. Položaj bolesnika i ispitivanih regija pete, kolena, nadkolenice i laktova pri ispitivanju enteza bio je u skladu sa preporukama EULAR-ovog protokola o obavljanju ultrazvučnog pregleda (242).

Prisustvo sledećih ultrazvučnih promena na entezama predstavljalo je ultrazvučne znake entezitisa:

(1) Povećana debljina enteze (merene na mestu najveće debljine enteze sa jasnom razlikom u odnosu na ostatak tetive);

(2) Hipoehogenost sa istovremenim prisustvom gubitka normalne fibrilarne strukture enteze;

(3) Entezofit (koštana proliferacija na kraju konture kosti, sa ili bez akustične senke, viđena u obe ravni), sa ili bez kalcifikacija na mestu insercije (hiperehogene formacije sastavljene od kalcifikantnih depozita, viđenih u obe ravni);

(4) PD signal u nivou enteze (< 2mm od korteksa kosti) i

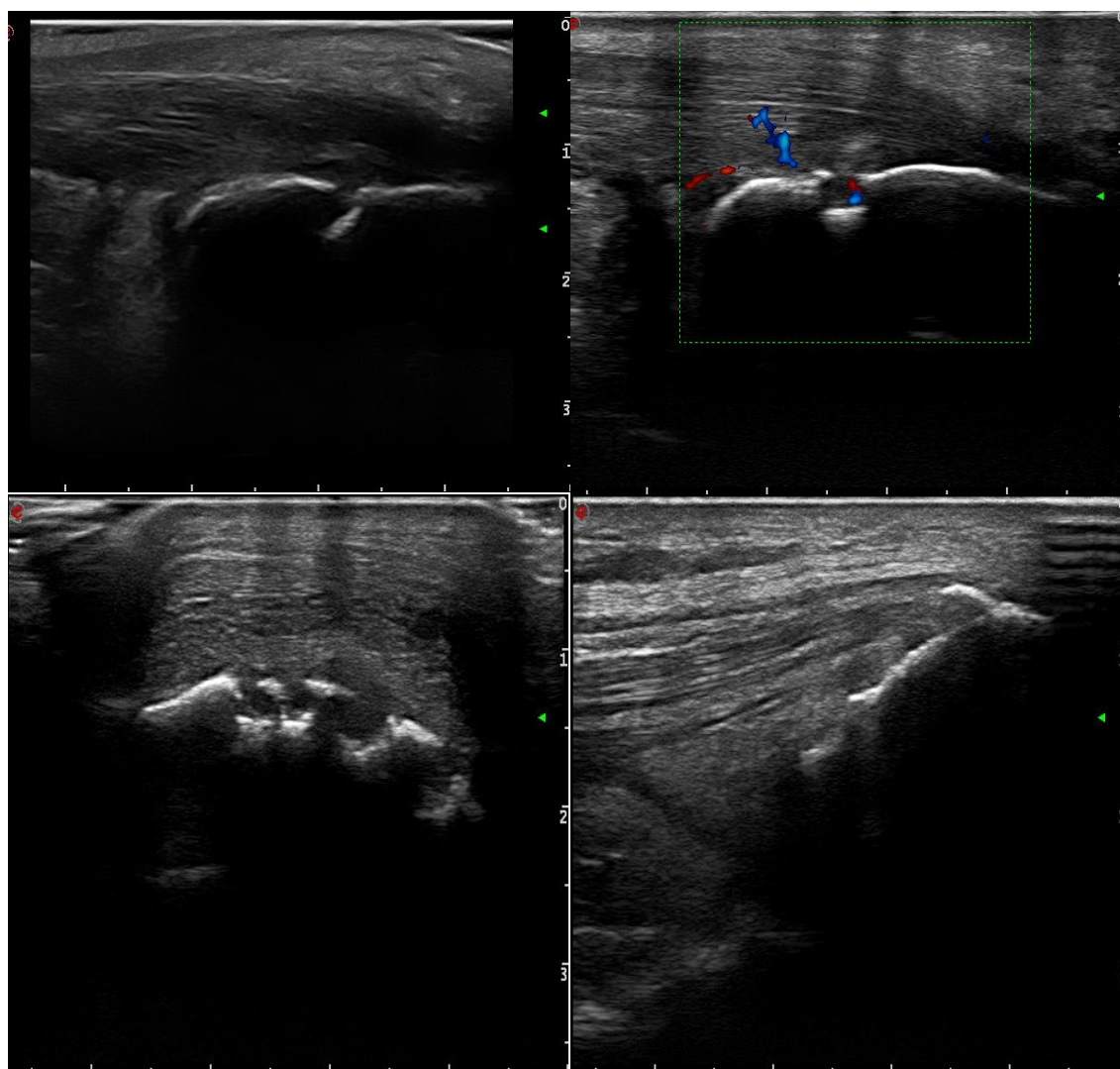
(5) Erozijska (kortikalni defekt kosti na mestu insercije, viđen u obe ravni).

Postojanje tendinitisa ili burzitisa nismo uključili u ispitivanje, jer ne predstavljaju patološke promene samih enteza, već predstavljaju patološke promene perientezalnih struktura.

Ultrasonografisti su, u toku samog pregleda, svaki ultrazvučni znak entezitisa

procenjivali kvalitativno, tj. beležili su da li su navedeni ultrazvučni znaci entezitisa odsutni ili su prisutni na pregledu. Usaglašavanje metodologije ultrazvučnog ispitivanja između ultrasonografista postignuto je na zajedničkom sastanku pre početka istraživanja.

Na Slici 15. prikazano je kako izgledaju nalazi svih ultrazvučnih znakova entezitisa.



Slika 15. Ultrazvučni znaci entezitisa. **Gore levo:** Povećana debljina enteze, hipo-ehogenost enteze sa gubitkom normalno homogene fibrilame građe enteze i erozija na na mestu insercije enteze Ahilove tetive za kost (longitudinalni presek); **gore desno:** Hipoehogenost enteze sa gubitkom normalno homogene fibrilame građe enteze, pozitivan nalaz PD signala i erozija na mestu insercije enteze Ahilove tetive za kost (longitudinalni presek); **dole levo:** Erozijske na mestu insercije enteze Ahilove tetive za kost (transverzalni presek); **dole desno:** Hipoehogenost enteze sa gubitkom normalno homogene fibrilame građe enteze i entezofit na mestu pripoja tetive kvadricepsa za patelu (longitudinalni presek).

3.7.3. Ultrazvučni Entezitisni Skor

U okviru ovog istraživanja kreiran je novi ultrazvučni entezitisni skor. Nazvali smo ga **Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor - BUSES (Belgrade UltraSound Enthesitis Score)**.

3.7.3.1. Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES)

BUSES je osmišljen kao opšta ultrazvučna ocena (globalni ultrazvučni skor) sa ciljem da razlikuje bolesnike koji imaju entezitis i boluju od SpA od bolesnika koji imaju entezitis ali ne boluju od SpA.

Na prvom mestu bilo je potrebno da odredimo koliko svaki od ultrazvučnih znakova entezitisa može da predvidi postojanje SpA, odnosno da odredimo prediktivnu vrednost svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa za dijagnozu SpA pomoću logističko regresione analize (najveća površina ispod ROC krive (receiver operating characteristic curve)). Na osnovu ove analize, prediktivna vrednost svakog ultrazvučnog znaka entezitisa za dijagnozu SpA izražena je u poenima na sledeći način:

(1) Normalna debljina enteze (odsustvo povećane debljine enteze) izražena je sa 0 poena,

Povećana debljina enteze izražena je kao 1 poen;

(2) Normalna ehogenost sa prisustvom normalne fibrilarne strukture enteze izražena je sa 0 poena,

Prisustvo hipoehogenosti sa istovremenim prisustvom gubitka normalne fibrilarne strukture enteze izraženo je kao 1 poen;

(3) Odsustvo entezofita na mestu insercije izraženo je sa 0 poena,

Prisustvo entezofita na mestu insercije izraženo je kao 1 poen;

(4) Odsustvo PD signala izraženo je sa 0 poena,

Prisustvo PD signala izraženo je kao 4 poena;

(5) Odsustvo erozije izraženo je sa 0 poena,

Prisustvo erozija izraženo je kao 4 poena;

Zbir poena koji izražava sve ultrazvučne znakove entezitisa na zahvaćenim entezama čine BUSES vrednost.

Da bi neki skor, tj. test mogao da bude primenjen u kliničkoj praksi i kliničkim studijama, treba da zadovolji poznate kriterijume date u OMERACT filteru (243). Zbog toga je bilo neophodno da u našem istraživanju utvrdimo validnost, pouzdanost, izvodljivost i diskriminacionu sposobnost BUSES-a.

Validnost BUSES-a određena je njegovom senzitivnošću i specifičnošću. Za najbolju graničnu, tzv. cut-off vrednost koja omogućuje razlikovanje bolesnika sa SpA od bolesnika koji nemaju SpA, izabrana je najmanja vrednost BUSES-a sa specifičnošću od najmanje 90%. Da bismo ispitali da li izbor ispitivanih enteza utiče na klasifikaciju bolesnika sa SpA formirali smo pet grupa enteza. Svaka od ovih grupa enteza obuhvatila je različitu kombinaciju prethodno nabrojanih enteza.

Grupu 1 enteza činile su sve prethodno nabrojane enteze, ispitane bilateralno, dakle, ukupno 18 enteza. Grupu 1 činile su, zapravo, skoro sve enteze koje su ispitivane u ranijim studijama (118, 125, 144, 145).

Grupu 2 enteza činile su sledeće enteze na DE koje su najčešće zahvaćene kod bolesnika sa SpA: PF, AT, DLP, GLP, TK i VT (118, 125, 144, 145).

Grupu 3 enteza činile su enteze PF i AT, tj. enteze koje predstavljaju klinički izbor enteza u svim setovima klasifikacionih kriterijuma za SpA (25, 26, 33, 34).

Grupu 4 enteza činile su enteze PF, AT, DLP, GLP, TK i TT, tj. enteze koje odgovaraju izboru enteza u španskom MASEI (145).

Grupu 5 enteza činile su enteze PF, AT, DLP, GLP, TK i ZTEP, tj. enteze koje bi po poslednjim preporukama eksperata trebalo pregledati ultrazvukom kod bolesnika sa SpA (147, 244).

Vrednost BUSES-a računata je za svaku grupu enteza.

Istraživanje je obuhvatilo i ispitivanje postojanja korelacija ukupnog pozitivnog PD nalaza na svim ispitanim entezama i BUSES vrednosti sa kliničkim, laboratorijskim, radiografskim i parametrima funkcionalne sposobnosti i aktivnosti bolesti ispitanike u našem istraživanju.

Diskriminaciona sposobnost BUSES-a ispitana je i njegovom sposobnošću da meri promene tokom vremena praćenja. Ispitivano je i da li se nalaz pojedinačnih ultrazvučnih karakteristika entezitisa na svakoj od enteza menjao tokom vremena praćenja.

Pouzdanost BUSES-a između dvoje “slepih” ultrasonografista određivana je za svaku vizitu. Brzina izvođenja testa svakog od ultrasonografista merena je u minutima za svaku pojedinu grupu enteza.

3.8. Statistička analiza

Normalna distribucija kontinuiranih podataka sažeta je srednjom vrednošću i standardnom distribucijom (SD). Za poređenje između različitih grupa korišten je Welch T- test nezavisnih uzoraka.

Dobijeni podaci za starost bolesnika, dužinu bolesti, pol, SE, CRP, broj Leu i Tr, nivo Hb, intenzitet bola, vrednosti BASFI i BASDAI nisu imali približno normalnu raspodelu (Shapiro-Wilk test, Anderson-Darling test, Cramer von Mises test) i/ili varijanse posmatranih grupa nisu bile jednake (Levene test, Fligner-Killeen test), zbog čega se nije mogla primeniti parametarska dvofaktorska ANOVA (Analysis of variance). Prilikom ispitivanja efekata pola, dijagnoze grupe bolesti i podgrupe SpA, kao i njihove interakcije primenjivana je robustna dvofaktorska ANOVA i robustni post-hoc test za višestruka poređenja (Wilcox, 2012). Kod robustnog post-hoc testa za višestruka poređenja nivo značajnosti (p -kritično=0,05) je bio korigovan u odnosu na broj poređenja (Benjamin-Hochberg korekcija nivoa značajnosti).

U slučaju broja eritrocita, raspodela podataka je bila približno normalna i varijanse grupa su bile jednake, pa je značajnost efekata pola, dijagnoze grupe (podgrupe), kao i njihove interakcije na broj eritrocita ispitivana pomoću klasične analize varijanse (dvofaktorska ANOVA).

Hi-kvadrat testom homogenosti bilo je testirano da li postoje statistički značajne razlike između broja muškaraca i žena, učestalosti nalaza HLAB27, učestalosti otečenih i osetljivih zglobova, kao i vrednost BASMI u odnosu na dijagnozu bolesti.(tj. dijagnozu podgrupe SpA.). Ukoliko je bila dobijena statistički značajna razlika, post hoc- hi-kvadrat testovima (uz korekciju nivoa značajnosti) utvrđivano je između kojih grupa postoje razlike. Od SpA podgrupa razmatrane su pojedinačno samo AS i PsA , dok su, zbog malog broja bolesnika, ostale dve podgrupe SpA (ReA i nSpA) izostavljene iz pojedinačnih statističkih analiza koje bi se odnosile samo na njih.

Testom jednakosti proporcija bila je testirana hipoteza da li ima razlike između procenata prisutnosti svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa kod bolesnika sa SpA, AS, PsA, MRE i RA. Ukoliko je dobijena statistički značajna razlika, post-hoc testovima jednakosti proporcija ispitivano je između kojih grupa bolesnika značajna razlika postoji. Kod višestrukih poređenja (pomenutih post-hoc hi-kvadrat testova), bila je korišćena Benjamin-Hochberg korekcija nivoa značajnosti. U rezultatima su navedene samo statistički značajne razlike.

Logistička regresija i ROC kriva korišćene su da se odrede prediktivne vrednosti svakog pojedinačnog ultrazvučnog znaka entezitisa za dijagnozu SpA. Logistička regresija predstavlja tip regresionog modela u kome je zavisna varijabla kategorička. Koristi se u mnogim nemedicinskim naukama, kao i u različitim poljima medicine. Treba naglasiti da se procedura određivanja prediktivnih vrednosti ultrazvučnih znakova entezitisa obavljala za svaku od pet grupa enteza pojedinačno. Vrednost BUSES-a određivana je za svaku grupu enteza prisutnu kod svih grupa bolesnika.

Za poređenje BUSES-a između bolesnika sa SpA i bolesnika bez SpA korišćen je Welch t-test za nezavisne uzorke, koji se koristi za testiranje jednakosti srednjih vrednosti dveju grupa sa nejednakim varijansama.

Validnost BUSES-a određena je njegovom senzitivnošću i specifičnošću. Za graničnu vrednost BUSES-a, tzv. cut-off vrednost kojom može da se razlikuje bolesnik koji ima SpA od bolesnika koji nema SpA, odabrana je najmanja vrednost BUSES-a koja ima specifičnost od najmanje 90%. Granična vrednost BUSES-a određivana je za svaku grupu enteza. Potom je za poređenje senzitivnosti i specifičnosti cut-off vrednostii BUSES između ispitivanih grupa enteza korišćen Cochran Q-test.

Za dokazivanje pouzdanosti BUSES-a između dvoje ultrasonografista korišćen je interklasni koeficijent korelacije-ICC (intra-class correlation coefficient) koji je određivan za svaku grupu enteza.

Kao mere zavisnosti, računati su Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije između ukupnog PD nalaza i BUSES vrednosti u Grupi 1 i Grupi 3 enteza. Za svaki uzorački koeficijent korelacije navedena je jačina korelacije. Nalaz koji ukazuje da nema korelacije znači da se korelacija može smatrati jednaka 0 za ispitivanu populaciju bolesnika, slaba pozitivna korelacija postoji kada je vrednost koeficijenta korelacije između 0 i 0,3, umereno jaka korelacija između 0,3 i 0,7, jaka pozitivna korelacija je

postignuta kada su vrednosti koeficijenta korelacije veće od 0,7 (Sheskin, 2004). Da bi se koeficijent korelacije smatrao jednak 0 za obim uzorka 127 potrebno je da uzorački koeficijent korelacije bude manji od 0,147. Dalje, ukoliko je koeficijent korelacije manji od 0,428 -korelacije je slaba (Obe navedene vrednosti se odnose za obim uzorka 127 i pozitivne uzoračke koeficijente korelacije).

Za testiranje efekata pola, dijagnoze bolesti, dijagnoze podgrupe SpA, kao i njihove interakcije za vrednosti BUSES-a, korišćena je Wilcox-ova robustna neparameterska ANOVA.

McNemar testom je ispitivano da li postoji statistički značajna razlika između ultrazvučnog i radiografskog nalaza na svakoj od enteza. Ispitivano je da li se nalaz pojedinačnih ultrazvučnih znakova entezitisa na svakoj od enteza menjao tokom vremena praćenja bolesnika (na početku studije, posle mesec dana, tri meseca, šest meseci). Za testiranje efekta vremena na vrednosti BUSES-a korišćena je Brunner-Langerova neparameterska ANOVA koja je pogodna za longitudinalna istraživanja, za bilo koji tip zavisnih varijabli. Ukoliko je pronađena statistički značajna razlika, korišćeni su Vilkoksonovi testovi označenih rangova za testiranje između kojih grupa postoje razlike (uz korekciju nivoa značajnosti).

Izvodljivost BUSES-a određena je merenjem vremena potrebnog za ocenu svakog od ultrasonografista za svaku pojedinu grupu enteza. Konačan rezultat izvodljivosti BUSES-a predstavljala je srednju vrednost izražena u minutima.

Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statistička analiza obavljena je u statističkom softeru R, verziji 3.1.0 (korišćenjem metoda implementiranim u R paketima *rms*, *pROC*, *ROCR*, *MKmisc* and *irr.*, *nparLD*, *nortest* (245-252).

4. REZULTATI

4.1. Demografske karakteristike bolesnika

Osnovne karakteristike svih ispitanih bolesnika prikazane su u Tabeli 15.

Tabela 15. Demografske karakteristike svih bolesnika u istraživanju

	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Muški pol N (%)	30 (77)	15 (56)	3 (50)	1 (25)	49 (64)	8 (32)	6 (23)
Ženski pol N (%)	9 (23)	12 (44)	3 (50)	3 (25)	27 (36)	17 (68)	20 (77)
Starost (god.) sred. vred.(sd)	41.2 (10.2)	53.9 (9.3)	37.3 (14.0)	45.8 (11.4)	45.7 (11.9)	54.2 (9.9)	54.9 (10.1)
Dužina bolesti (god.) sred. vred. (sd)	12.4 (8.3)	8.8 (7.0)	2.5 (2.5)	5.5 (3.1)	10.0 (7.9)	3.4 (2.5)	9.8 (7.4)
BMI sred. vred.(sd)	26.9 (5.5)	28.6 (6.8)	24.7 (3.4)	28.0 (5.4)	27.4 (5.9)	28.7 (4.8)	25.6 (5.5)

AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis, BMI-body mass index

Bolesnici sa SpA i bolesnici sa AS statistički značajno su bili mlađi i u odnosu na bolesnike sa RA ($p=0,003$) i u odnosu na bolesnike sa MRE ($p=0,012$). Bolesnici sa AS statistički značajno su bili mlađi u odnosu na bolesnike sa PsA ($p<0,001$).

Bolesnici sa MRE su statistički značajno kraće bolovali od bolesnike sa SpA, AS, PsA ($p<0,001$) i od bolesnike sa RA ($p=0,006$).

Hi-kvadrat testom homogenosti (uz korekciju nivoa značajnosti) utvrđeno je da je statistički značajno više bilo muškaraca u grupi bolesnika sa SpA i AS u odnosu na grupu bolesnika sa RA ($\chi^2=11.747$, $df=1$, $p<0,001$, tj. $\chi^2=16.190$, $df=1$, $p<0,001$) i u odnosu na grupu bolesnika sa MRE ($\chi^2=6.802$, $df=1$, $p=0,009$), tj. $\chi^2=10.951$, $df=1$, $p<0,001$).

Nije bilo razlike u BMI između grupa bolesnika. Bolesnici, u svim grupama, imali su prekomernu telesnu masu.

4.2. Laboratorijski nalazi

Osnovni laboratorijski nalazi svih ispitanih bolesnika prikazani su u **Tabeli 16**.

Tabela 16. Laboratorijski nalazi svih bolesnika u istraživanju

srednja vrednost(sd)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
SE (mmHg/h)	23.9 (23.5)	24.4 (23.9)	39.0 (35.1)	19.2 (6.9)	25.0 (24.1)	11.8 (5.9)	42.2 (18.9)
CRP (mg/l)	7.47 (7.13)	7.48 (10.29)	9.45 (9.39)	2.410 (1.57)	7.36 (8.37)	1.06 (1.29)	10.73 (6.85)
Leu (x10E9/l)	10.66 (19.44)	6.69 (2.77)	10.15 (4.30)	8.78 (2.53)	9.11 (14.11)	5.54 (1.37)	8.55 (3.73)
Er (x10E12/l)	4.348 (0.537)	4.294 (0.362)	4.420 (0.535)	4.510 (0.756)	4.343 (0.486)	4.289 (0.419)	4.054 (0.464)
Hb (gr/l)	150.4 (59.8)	135.0 (14.1)	135.2 (19.2)	134.8 (15.5)	142.9 (44.5)	135.8 (9.9)	119.2 (15.1)
Tr (x10E9/l)	297.4 (90.4)	244.0 (72.2)	302.2 (109.2)	214.0 (44.4)	274.4 (87.7)	270.5 (55.2)	297.8 (96.3)
HLA-B27 + N bol.(%)	36 (92)	16 (59)	3 (50)	3 (75)	58 (76)	n.o.	n.o.
RF + N bol. (%)	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	24 (92)

SE-sedimentacija eritrocita, CRP-C reaktivni protein, Leu- leukociti, Er-eritrociti, Hb-hemoglobin, Tr-trombociti, HLA-B27-Human Leukocyte Antigen B27, RF-reumatoidni faktor, n.o.-nije određivano, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-ndiferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis,

U nastavku su istaknuti samo klinički statistički značajni rezultati dobijeni analizom laboratorijskih nalaza naših bolesnika.

Bolesnici sa RA imali su statistički značajno više vrednosti SE i CRP od bolesnika sa SpA, AS, PsA i MRE ($p < 0,001$). Bolesnici sa SpA, AS i PsA imali su statistički značajno više vrednosti SE i CRP u odnosu na bolesnike sa MRE ($p \leq 0,001$). Bolesnici sa SpA, AS i RA imali su statistički značajno veći broj Leu u odnosu na broj Leu bolesnika sa MRE ($p \leq 0,001$). Bolesnici sa SpA, PsA i MRE imali statistički značajno viši nivo Hb od nivoa Hb bolesnika sa RA ($p \leq 0,013$).

Statistički značajno je više bilo bolesnika sa AS koji su bili HLAB27 + u odnosu na bolesnike sa PsA ($\chi^2 = 8.543$, $df = 1$, $p = 0,003$).

4.3. Kliničke karakteristike bolesnika

Osnovne kliničke karakteristike svih ispitanih bolesnika prikazane su u Tabeli 17.

U Tabeli 18. prikazan je intenzitet bola u entezama kod svih bolesnika u odnosu na njihov pol.

Bolesnici sa RA imali su statistički značajno jači intenzitet bola u entezama u odnosu na bolesnike sa SpA ($p = 0,023$) kao i u odnosu na bolesnike sa MRE ($p = 0,024$). Intenzitet bola u entezama bolesnika sa MRE bio je statistički značajno jači u odnosu na bolesnike sa AS ($p = 0,009$). Nađeno je da su žene sa SpA statistički značajno jače bolele enteze nego muškarce sa SpA ($p = 0,002$).

Intenzitet bola u leđima bio je statistički značajno jači i kod bolesnika sa SpA i kod bolesnika sa RA u odnosu na bolesnika sa MRE ($p = 0,01$, tj. $p = 0,016$), dok razlike nije bilo u jačini bola u leđima između bolesnika sa SpA i bolesnika sa RA.

Bolesnici sa RA imali su statistički veći broj i otečenih i palpatorno osetljivih perifernih zglobova nego što su to imali bolesnici sa SpA, AS, PsA i MRE ($p < 0,001$). Osim toga, i bolesnici sa SpA imali su značajno veći broj i otečenih i palpatorno osetljivih perifernih zglobova nego što su to imali bolesnici sa MRE ($p < 0,001$). Veći broj otečenih i palpatorno osetljivih zglobova statistički značajno su više imali bolesnici sa PsA u odnosu na bolesnike sa AS ($p = 0,002$) i MRE ($p < 0,001$).

Tabela 17. Kliničke karakteristike svih bolesnika u istraživanju

	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Bol u entezama (VAS) sred. vred. (sd)	3.6 (2.8)	5.3 (2.1)	6.2 (1.8)	6.2 (0.5)	4.5 (2.6)	5.6 (1.4)	6.0 (1.5)
Bol u leđima (VAS) sred.vred. (sd)	3.8 (2.8)	4.6 (2.6)	1.0 (1.7)	5.0 (1.4)	3.9 (2.8)	2.3 (2.8)	4.1 (2.9)
Br. otečenih zgl.							
0 N(%)	25 (64)	6 (22)	2 (33)	3 (75)	36 (47)	20 (80)	2 (8)
1 N(%)	5 (13)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (9)	1 (4)	0 (0)
2 N(%)	8 (21)	14 (52)	4 (67)	1 (25)	27 (36)	4 (16)	9 (35)
3 N(%)	1 (3)	5 (19)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	14 (54)
4 N(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Br. oset. zgl.							
0 N(%)	17 (44)	4 (15)	1 (17)	0 (0)	22 (29)	14 (56)	0 (0)
1 N(%)	20 (51)	18 (67)	4 (67)	4 (100)	46 (61)	11 (44)	15 (58)
10-14 N(%)	2 (5)	5 (19)	1 (17)	0 (0)	8 (11)	0(0)	3 (12)
≥15 N(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	8 (31)
Bolesnikova procena aktiv. bolesti (VAS) sred.vred. (sd)	4.2 (2.4)	5.0 (1.3)	4.8 (1.7)	5.5 (0.6)	4.6 (1.9)	4.5 (1.2)	5.7 (1.4)
Stepen jutarnje ukočenosti(VAS) sred.vred. (sd)	3.65 (3.3)	4.23 (2.6)	3.90 (3.8)	9.22 (0.9)	4.17 (3.2)	4.77 (2.9)	6.11(2.4)

VAS-vizuelna analogna skala, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Tabela 18. Intenzitet bola u entezama svih bolesnika u odnosu na pol i dijagnozu

Bol u entezama (VAS) srednja vrednost (sd)	AS (N=39)	PsA (N=27)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Muškarci	3.3 (2.9)	4.6 (2.0)	3.9 (2.7)	5.0 (1.3)	6.3 (1.0)
Žene	4.4 (2.1)	6.1 (1.9)	5.7 (2.0)	5.8 (1.3)	5.9 (1.6)

VAS-vizuelna analogna skala, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

4.4. Radiografski nalazi

Radiografski nalazi na ispitivanim entezama pokazali su da su bolesnici sa AS imali statistički značajno češći nalaz entezofita jedino na entezi Ahilove tetive u odnosu na bolesnike sa PsA ($\chi^2=4.845$, $df=1$, $p=0,028$) i u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=9.279$, $df=1$, $p=0,002$).

Radiografski nalazi na SI zglobova i pozitivni nalazi entezofita i erozija na ispitivanim entezama prikazani su u Tabeli 19.

Tabela 19. Radiografski nalazi kod svih bolesnika u istraživanju

	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Rtg nalaz enteza na laktovima							
Normalan N(%)	27 (69)	22 (81)	5 (83)	2 (50)	56 (74)	23 (92)	19 (73)
Entezof./LE N(%)	6 (15)	4 (15)	0 (0)	1 (25)	11 (14)	1 (4)	7 (27)
Entezof./ME N(%)	2 (5)	1 (4)	0 (0)	1 (25)	4 (5)	1 (4)	0 (0)
Entezof./O N(%)	3 (8)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Eroz./LE N(%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Rtg nalaz SI zglobova							
Normalan N(%)	1 (3)	9 (33)	4 (67)	0 (0)	14 (18)	25 (100)	26 (100)
Stadijum II N(%)	24 (62)	11 (41)	1 (17)	4 (100)	40 (53)	0 (0)	0 (0)
Stadijum III N(%)	14 (36)	7 (26)	1 (17)	0 (0)	22 (29)	0 (0)	0 (0)
Rtg trohantera							
Normalan N(%)	31 (79)	18 (67)	6 (100)	4 (100)	59 (78)	17 (68)	20 (77)
Entezofit N(%)	8 (21)	9 (33)	0 (0)	0 (0)	17 (22)	8 (32)	6 (23)
Rtg nalaz enteza na kolenima							
Normalan N(%)	31 (79)	18 (67)	5 (83)	4 (100)	58 (76)	20 (80)	17 (65)
Entezof./TK N(%)	4 (10)	6 (22)	1 (17)	0 (0)	11 (14)	4 (16)	7 (27)
Entezof./GLP N(%)	2 (5)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	1 (4)	2 (8)
Entezof./DLP N (%)	2 (5)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
Rtg nalaz AT							
Normalan N(%)	13 (33)	20 (74)	5 (83)	3 (75)	41 (54)	15 (60)	22 (85)
Entezof. N(%)	22 (56)	7 (26)	1 (17)	1 (25)	31 (41)	10 (40)	4 (15)
Erozija N(%)	4 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Rtg nalaz PF							
Normalan N(%)	27 (69)	20 (74)	4 (67)	1 (25)	52 (68)	18 (72)	23 (88)
Entezof. N(%)	12 (31)	7 (26)	2 (33)	3 (75)	24 (32)	7 (28)	3 (12)

Rtg nalaz-radiografski nalaz, LE-lateralni epikondil, ME-medijalni epikondil, O-olekranon, TK-tetiva kvadricepsa, GLP-gornji pripoj ligamenta patele, DLP-donji pripoj ligamenta patele, AT-Ahilova tetiva, PF-plantarna fascija, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-ndiferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

4.5. Procena aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti bolesnika

Kao što je već objašnjeno u metodologiji istraživanja validirani upitnici BASFI, BASDAI, BASMI dati su “slepo” svim bolesnicima da ih popune, dok su validirani kompozitni skorovi za AS, tj. za RA određivani samo za ove grupe bolesnika. Dobijeni rezultati dati su u Tabeli 20.

Tabela 20. Procena aktivnost bolesti i funkcionalne sposobnost svih bolesnika u istraživanju pomoću validiranih upitnika i skorova

Srednja vrednost (sd)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
BASFI	3,75 (2.67)	3.643 (2.640)	1.698 (1.670)	4.048 (2.315)	3.569 (2.600)	3.150 (2.003)	5.326 (2.019)
BASDAI	3.974 (2.859)	4.944 (2.308)	3.417 (1.017)	7.603 (1.504)	4.466 (2.640)	4.206 (2.113)	6.269 (1.655)
BASMI							
0 N(%)	3 (8)	5 (19)	5 (83)	2 (50)	15 (20)	19 (76)	9 (35)
1-5 N (%)	17 (44)	14 (52)	1 (17)	2 (50)	34 (45)	6 (24)	17 (65)
6-10 N(%)	19 (49)	8 (30)	0 (0)	0 (0)	27 (36)	0 (0)	0 (0)
ASDAS-SE	2.48 (1.37)	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.
ASDAS-CRP	2.36 (1.39)	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.
DAS28	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	4.940(0.998)

BASFI-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI-Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, ASDAS-Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, DAS-Disease Activity Score, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Analizom rezultata dobijeno je da su vrednosti BASFI i BASDAI bile statistički značajno veće kod bolesnika sa RA u odnosu na bolesnike sa SpA, AS, PsA i MRE (p=0,01).

Bolesnici sa AS imali su statistički značajno veće vrednosti BASMI u odnosu na bolesnike sa PsA, RA i u odnosu na bolesnike sa MRE (p<0,001).

4.6. Ultrazvučni znaci entezitisa

U toku istraživanja urađeno je 18 288 ultrazvučnih evaluacija na navedenim entezama. U rezultatima je obrađeno 91 440 nalaza ultrazvučnih znakova entezitisa. U toku istraživanja urađeno je 182 880 preseka ultrazvučnih znakova entezitisa na svim pregledanim entezama.

Rezultati dobijeni ultrazvučnim pregledom na svakoj od pregledanih enteza kod svih bolesnika u istraživanju prikazani su u pojedinačnim tabelama za svaku od enteza.

4.6.1. Ultrazvučni znaci entezitisa Ahilove tetive

Ultrazvučni znaci entezitisa kod svih ispitivanih bolesnika koji su nađeni na entezi AT prikazani su u Tabeli 21.

Tabela 21. Pozitivni ultrazvučni nalazi na entezi AT kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze AT N (%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	16 (41)	8 (30)	0 (0)	1 (25)	25 (33)	2 (8)	1 (4)
Hipoehogenost	16 (41)	7 (26)	1 (17)	1 (25)	25 (33)	3 (12)	3 (12)
Entezofit	25 (64)	7 (26)	1 (17)	1 (25)	34 (45)	10 (40)	4 (15)
Erozija	6 (15)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	9 (12)	0 (0)	1 (4)
PD signal	10 (26)	5 (19)	0 (0)	0 (0)	15 (20)	1 (4)	1 (4)

UZ nalaz- ultrazvučni nalaz, PD-Power Doppler, AT-Ahilova tetiva, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Testom jednakosti proporcija testirana je hipoteza da li ima statističke razlike u prisutnosti svakog pojedinačnog ultrazvučnog znaka entezitisa AT između bolesnika sa SpA, MRE, RA, AS i PsA.

Utvrđeno je da se statistički značajno češće povećana debljina enteze AT nalazila kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnika sa MRE ($\chi^2=4.749$, $df=1$, $p=0,029$), odnosno kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=7.146$, $df=1$, $p=0,008$). Takođe je statistički značajno češće povećana debljina enteze AT bila nađena kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnika sa MRE ($\chi^2=6.667$, $df=1$, $p=0,010$) i u odnosu na bolesnika sa RA ($\chi^2=9.323$, $df=1$, $p=0,002$).

Značajna razlika bila je i u prisutvu nalaza hipoehogenosti enteze AT između bolesnika sa SpA, MRE i RA ($\chi^2=7.386$, $df=2$, $p=0,025$). Post-hoc testovi nisu našli statistički značajnu razliku između bilo koje dve grupe bolesnika. Kada su bolesnici sa MRE i bolesnici sa RA posmatrani kao jedna grupa – grupa bolesnika bez SpA, testom proporcija je dobijeno da postoji statistički značajno češća prisutnost hipoehogenosti enteze AT kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnika bez SpA ($\chi^2=6.284$, $df=1$, $p=0,012$). Statistički značajno češće hipoehogenost enteze AT takođe se nalazila kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnika bez SpA ($\chi^2=8.722$, $df=1$, $p=0,003$).

Entezofiti AT statistički značajno su više bili prisutni kod bolesnika sa SpA nego kod bolesnika sa RA ($\chi^2=5.940$, $df=1$, $p=0,015$), odnosno kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=13.077$, $df=1$, $p<0,001$). Entezofiti AT su se statistički značajno češće nalazili kod bolesnika sa AS nego kod bolesnika sa PsA ($\chi^2=7.844$, $df=1$, $p=0,005$).

Statistički značajno češće bio je prisutan nalaz PD signala na entezi AT kod bolesnika sa SpA u odnosu na prisutan nalaz PD signala na entezi AT kod bolesnike bez SpA ($\chi^2=5.291$, $df=1$, $p=0,021$). Post-hoc testovima dobijeno je da je statistički značajno češće bio prisutan nalaz PD signala na entezi AT kod bolesnika sa AS nego kod bolesnika bez SpA ($\chi^2=7.240$, $df=1$, $p=0,007$).

4.6.2. Ultrazvučni znaci entezitisa plantarne fascije

Ultrazvučni znaci entezitisa koji su nađeni na entezi PF prikazani su u Tabeli 22.

Tabela 22. Pozitivni ultrazvučni nalazi na entezi PF kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze PF N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	9 (23)	7 (26)	0 (0)	1 (25)	17 (22)	6 (24)	2 (8)
Hipoehogenost	8 (21)	6 (22)	0 (0)	2 (50)	16 (21)	4 (16)	2 (8)
Entezofit	11 (28)	6 (22)	1 (17)	3 (75)	21 (28)	7 (28)	4 (15)
Erozija	5 (13)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	8 (11)	0 (0)	0 (0)
PD signal	5 (13)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (9)	0 (0)	0 (0)

PF-plantarna fascija, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-ndiferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Najčešće prisutan ultrazvučni nalaz na entezi PF kod svih bolesnika bio je nalaz entezofita na entezi PF. Ovaj nalaz bio je prisutan kod skoro 1/3 bolesnika sa SpA i 1/3 bolesnika sa MRE dok je kod bolesnika sa RA bio prisutan kod 1/7 bolesnika.

Nalaz povećane debljine enteze PF bio je drugi najčešći nalaz na ovoj entezi, prisutan kod oko 1/4 bolesnika sa SpA i kod 1/4 bolesnika sa MRE.

Nalaz PD signala i erozija na entezi PF bio je prisutan veoma retko. Nađen je samo kod 1/10 bolesnika sa SpA, dok ga nijedan bolesnika sa MRE ni sa RA nije imao. Ipak, uprkos navedenim razlikama, nije bilo statistički značajne razlike u prisutvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa PF između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.3. Ultrazvučni znaci entezitisa gornjeg pripoja ligamenta patele

Ultrazvučni znaci entezitisa GLP prikazani su u Tabeli 23.

Tabela 23. Ultrazvučni nalazi na entezi GLP kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze GLP N (%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hipoehogenost	2 (5)	1 (4)	1 (17)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (4)
Entezofit	4 (10)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	1 (4)	2 (8)
Erozija	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
PD signal	4 (10)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	0 (0)	0 (0)

GLP-gornji pripoj ligamenta patele, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Nalaz bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa GLP bio je veoma redak kod bolesnika svih grupa.

Kod bolesnika sa MRE, izuzev nalaza entezofita kod jednog bolesnika, nalaza drugih ultrazvučnih znakova entezitisa GLP nije ni bilo. Kod bolesnika sa SpA svaki od ultrazvučnih znakova entezitisa bio je prisutan, ali i ovde kod veoma malog broja bolesnika.

Nalaz povećane debljine enteze, nalaz PD signala i erozija bio je prisutan samo kod bolesnika sa SpA, pre svega sa AS. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u prisutvu nalaza bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa GLP između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.4. Ultrazvučni znaci entezitisa donjeg pripoja ligamenta patele

Ultrazvučni znaci entezitisa DLP prikazani su u Tabeli 24.

Tabela 24. Ultrazvučni nalazi na entezi DLP kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze DLP N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoehogenost	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (4)
Entezofit	3 (8)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	0 (0)	0 (0)
Erozija	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
PD signal	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

DLP-donji pripoj ligamenta patele, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Nalaz bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa DLP bio je veoma redak kod bolesnika sa SpA, od nalaza PD signala kod 1 bolesnika do nalaza entezofita kod 5 bolesnika. S druge strane, kod bolesnika sa MRE i kod bolesnika sa RA (izuzev nalaza hipoeogenosti koju je imao samo 1 bolesnik sa RA), nije nađen nijedan ultrazvučni znak entezitisa. Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa DLP između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.5. Ultrazvučni znaci entezitisa tetive kvadricepsa

Ultrazvučni znaci entezitisa TK prikazani su u Tabeli 25.

Tabela 25. Pozitivni ultrazvučni nalazi TK kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze TK N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoehogenost	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entezofit	7 (18)	7 (26)	0 (0)	0 (0)	14 (18)	5 (20)	7 (27)
Erozija	2 (5)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	0 (0)	1 (4)
PD signal	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)

TK-tetiva kvadricepa, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-(mechanical related enthesitis) mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Jedini ultrazvučni nalaz na entezi TK koji je bio prisutan i kod bolesnika sa SpA i kod bolesnika sa MRE i RA, bio je nalaz entezofita.

Za razliku od prisustva entezofita u navedenim grupama bolesnika, nalaz PD signala na entezi TK, mada je bio veoma redak kod bolesnika sa SpA,(3%), jedino je i bio prisutan kod ove grupe bolesnika. Nije nađena statistički značajna razlika u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa TK između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.6. Ultrazvučni znaci entezitisa tetive glutealnih mišića

Ultrazvučni znaci entezitisa TGM prikazani su u Tabeli 26.

Tabela 26. Ultrazvučni nalazi na entezi TGM kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze TGM N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina enteze	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (4)	0 (0)
Hipoehogenost	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	1 (4)	3 (12)
Entezofit	7 (18)	5 (19)	1 (17)	0 (0)	13 (17)	8 (32)	5 (19)
Erozija	3 (8)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	0 (0)	0 (0)
PD signal	2 (5)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)

TGM-tetive glutealnih mišića, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Prisustvo entezofita nađeno je kod 1/3 bolesnika sa MRE i kod skoro 1/5 bolesnika sa SpA i RA. Svi drugi znaci entezitisa TGM bili su veoma retki u svim grupama bolesnika.

Treba ipak istaći, da, iako kod malog broja bolesnika sa SpA, nalaz PD signala i erozija na entezi TGM je bio jedino prisutan kod bolesnika koji boluju od SpA, dok ih kod bolesnika sa MRE i kod bolesnika sa RA uopšte nije bilo. Statistički značajne razlike u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa TGM između bilo koje dve grupe bolesnika nije bilo.

4.6.7. Ultrazvučni znaci entezitisa zajedničke tetive ekstenzora podlaktice

Ultrazvučni znaci entezitisa ZTEP prikazani su u Tabeli 27.

Tabela 27. Pozitivni ultrazvučni nalazi na entezi ZTEP kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze ZTEP N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	1 (3)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 (4)
Hipoehogenost	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (8)	1 (4)
Entezofit	5 (13)	4 (15)	0 (0)	2 (50)	11 (14)	1 (4)	8 (31)
Erozija	2 (5)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (4)
PD signal	2 (5)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)

ZTEP-zajedničke tetive ekstenzora podlaktice, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Ultrazvučni nalaz entezofita najčešće je bio prisutan kod bolesnika sa RA, a najređe je bio prisutan kod bolesnika sa MRE.

Nalaz PD signala na entezi ZTEP nađen je jedino kod 3 bolesnika sa SpA, dok ga kod bolesnika sa MRE i bolesnika sa RA nije ni bilo. Post-hoc testovima nije nađena statistički značajna razlika u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa ZTEP između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.8. Ultrazvučni znaci entezitisa zajedničke tetive fleksora podlaktice

Ultrazvučni znaci entezitisa ZTFP prikazani su u Tabeli 28.

Tabela 28. Pozitivan ultrazvučni nalazi na entezi ZTFP kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze ZTFP N(%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Hipoehogenost	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (4)	0 (0)
Entezofit	5 (13)	2 (7)	0 (0)	2 (50)	9 (12)	2 (8)	1 (4)
Erozija	2 (5)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)
PD signal	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

ZTFP-zajedničke tetive fleksora podlaktice, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-(mechanical related enthesitis) mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Svi ultrazvučni znaci entezitisa ZTFP bili su veoma retki kod svih grupa bolesnika. Ipak, ultrazvučni nalaz povećane debljine enteze, kao i prisustvo PD signala i erozija jedino su nađeni, iako kod malog broja, kod bolesnika sa SpA. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa ZTFP između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.9. Ultrazvučni znaci entezitisa tetive tricepsa

Ultrazvučni znaci entezitisa TT prikazani su u Tabeli 29.

Tabela 29. Ultrazvučni nalazi na entezi TT kod svih bolesnika u istraživanju

Prisutan UZ nalaz enteze TT N (%)	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Povećana debljina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoehogenost	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Entezofit	5 (13)	2 (7)	2 (33)	1 (25)	10 (13)	1 (4)	5 (19)
Erozija	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
PD signal	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

TT-tetiva tricepsa, PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Najčešće nađen ultrazvučni znak entezitisa TT u svim grupama bolesnika bio je nalaz entezofita. Entezofiti TT bili su češći kod bolesnika sa RA (19%) u odnosu na bolesnike sa SpA (13%) i MRE (4%). Najčešće su entezofiti bili prisutni kod bolesnika sa ReA (33%).

Mada su nalazi PD signala i erozija bili veoma retki kod bolesnika sa SpA, oni su jedino i nađeni kod ove grupe bolesnika, tačnije kod bolesnika sa AS, dok ih u drugim grupama bolesnika nije ni bilo. Nije nađeno da postoji statistički značajna razlika u prisustvu bilo kog ultrazvučnog znaka entezitisa TT između bilo koje dve grupe bolesnika.

4.6.10. Ultrazvučni nalazi jednostranog i obostranog entezitisa

Ultrazvučni nalazi jednostranog i obostranog entezitisa ispitanih enteza kod svih bolesnika prikazani su u Tabeli 30.

Tabela 30. Ultrazvučni nalazi jednostranog i obostranog entezitisa ispitanih enteza kod svih bolesnika u istraživanju

	AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Enteza AT							
Bez nalaza N (%)	8 (21)	13 (48)	2 (33)	2 (50)	25 (33)	12 (48)	13 (50)
1-strani N (%)	2 (5)	3 (11)	2 (33)	2 (50)	9 (12)	4 (16)	7 (27)
2-strani N (%)	29 (74)	11 (41)	2 (33)	0 (0)	42 (55)	9 (36)	6 (23)
Enteza PF							
Bez nalaza N (%)	19 (49)	14 (52)	3 (50)	1 (25)	37 (49)	11 (44)	20 (77)
1-strani N (%)	5 (13)	4 (15)	2 (33)	2 (50)	13 (17)	8 (32)	2 (8)
2-strani N (%)	15 (38)	9 (33)	1 (17)	1 (25)	26 (34)	6 (24)	4 (15)
Enteza GLP							
Bez nalaza N (%)	29 (74)	24 (89)	4 (67)	4 (100)	61 (80)	23 (92)	22 (85)
1-strani N (%)	5 (13)	1 (4)	2 (33)	0 (0)	8 (11)	1 (4)	2 (8)
2-strani N (%)	5 (13)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	7 (9)	1 (4)	2 (8)
Enteza DLP							
Bez nalaza N (%)	34 (87)	22 (81)	6 (100)	3 (75)	65 (85)	25 (100)	25 (96)
1-strani N (%)	2 (5)	3 (11)	0 (0)	1 (25)	6 (8)	0 (0)	1 (4)
2-strani N (%)	3 (8)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	0 (0)	0 (0)
Enteza TK							
Bez nalaza N (%)	28 (72)	16 (59)	5 (83)	4 (100)	53 (70)	19 (76)	17 (65)
1-strani N (%)	6 (15)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	9 (12)	3 (12)	4 (15)
2-strani N (%)	5 (13)	8 (30)	1 (17)	0 (0)	14 (18)	3 (12)	5 (19)
Enteza TGM							
Bez nalaza N (%)	27 (69)	18 (67)	5 (83)	3 (75)	53 (70)	16 (64)	16 (62)
1-strani N (%)	1 (3)	6 (22)	0 (0)	0 (0)	7 (9)	0 (0)	3 (12)
2-strani N (%)	11 (28)	3 (11)	1 (17)	1 (1)	16 (21)	9 (36)	7 (27)
Enteza ZTEP							
Bez nalaza N (%)	29 (74)	19 (70)	5 (83)	2 (50)	55 (72)	22 (88)	13 (50)
1-strani N (%)	8 (21)	4 (15)	0 (0)	2 (50)	14 (18)	1 (4)	6 (23)
2-strani N (%)	2 (5)	4 (15)	1 (17)	0 (0)	7 (9)	2 (8)	7 (27)
Enteza ZTFP							
Bez nalaza N (%)	31 (79)	24 (89)	6 (100)	2 (50)	63 (83)	24 (96)	25 (96)
1-strani N (%)	3 (8)	2 (7)	0 (0)	1 (25)	6 (8)	0 (0)	1 (4)
2-strani N (%)	5 (13)	1 (4)	0 (0)	1 (25)	7 (9)	1 (4)	0 (0)
Enteza TT							
Bez nalaza N (%)	30 (77)	24 (89)	4 (67)	3 (75)	61 (80)	24 (96)	20 (77)
1-strani N (%)	6 (15)	2 (7)	2 (33)	1 (25)	11 (14)	1 (4)	4 (15)
2-strani N (%)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	2 (8)

PF – plantarna fascija, AT- Ahillova tetiva, GLP – gornji pripoj ligamenta patele, DLP- donja pripoj ligamenta patele, TK– tetiva kvadricepsa, TGM– tetiva gluteusnih mišića, ZTEP – zajednička tetiva ekstenzora podlaktice, ZTFP - zajednička tetiva fleksora podlaktice, TT – tetiva tricepsa, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Testom jednakosti proporcija utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti ultrazvučnog nalaza obostrano prisutnog entezitisa AT kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnika sa RA ($\chi^2=6.815$, $df=1$, $p=0,009$).

Testom jednakosti proporcija takođe je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u učestalosti javljanja ultrazvučnog nalaza obostrano prisutnog entezitisa AT i kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike sa MRE ($\chi^2=7.771$, $df=1$, $p=0,005$), u odnosu na bolesnika sa RA ($\chi^2=14.509$, $df=1$, $p<0,001$) ali i u odnosu na bolesnika sa PsA ($\chi^2=6.210$, $df=1$, $p=0,013$).

4.6.11. Ultrazvučni nalazi više istovremeno prisutnih znakova entezitisa na svakoj od ispitanih enteza

Utvrđeno je da postoji statistički značajno češći nalaz dva i više istovremeno prisutna ultrazvučna znaka entezitisa na entezi AT kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=7.672$, $df=1$, $p=0,006$).

Utvrđeno je i da postoji statistički značajno češći nalaz dva i više istovremeno prisutna ultrazvučna znaka entezitisa AT kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=10.203$, $df=1$, $p=0,001$).

Na ostalim entezama nije bilo razlike u istovremenom prisustvu više od jedne ultrazvučne karakteristika entezitisa između bilo koje grupe bolesnika.

Koliko pozitivnih ultrazvučnih znakova entezitisa je istovremeno bilo prisutno na svakoj od ispitanih enteza, kod svih bolesnika, prikazano je u Tabeli 30.

Tabela 30. Pozitivni nalazi više istovremeno prisutnih ultrazvučnih znakova entezitisa na svakoj od ispitanih enteza kod svih bolesnika u istraživanju

		AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Enteza AT								
1	N (%)	9 (23)	2 (7)	2 (33)	1 (25)	14 (18)	7 (28)	4 (15)
2	N (%)	4 (10)	4 (15)	0 (0)	1 (25)	9 (12)	3 (12)	1 (4)
3	N (%)	6 (15)	4 (15)	0 (0)	0 (0)	10 (13)	1 (4)	0 (0)
4	N (%)	7 (18)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	9 (12)	0 (0)	1 (4)
5	N (%)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Enteza PF								
1	N (%)	5 (13)	6 (22)	1 (17)	1 (25)	13 (17)	4 (16)	3 (12)
2	N (%)	9 (23)	4 (15)	0 (0)	1 (25)	14 (18)	2 (8)	1 (4)
3	N (%)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	1 (25)	4 (5)	3 (12)	1 (4)
4	N (%)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Enteza GLP								
1	N (%)	5 (13)	3 (11)	1 (17)	0 (0)	9 (12)	1 (4)	3 (12)
2	N (%)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
3	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Enteza DLP								
1	N (%)	3 (8)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	1 (4)
2	N (%)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Enteza TK								
1	N (%)	6 (15)	7 (26)	0 (0)	0 (0)	13 (17)	5 (20)	8 (31)
2	N (%)	2 (5)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
Enteza TGM								
1	N (%)	8 (21)	5 (19)	1 (17)	0 (0)	14 (18)	7 (28)	6 (23)
2	N (%)	2 (5)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (4)
3	N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
4	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Enteza ZTEP								
1	N (%)	4 (10)	5 (19)	0 (0)	2 (50)	11 (14)	3 (12)	9 (35)
2	N (%)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	1 (4)
4	N (%)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Enteza ZTFP								
1	N (%)	4 (10)	3 (11)	0 (0)	2 (50)	9 (12)	3 (12)	1 (4)
2	N (%)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
4	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Enteza TT								
1	N (%)	5 (13)	2 (7)	2 (33)	1 (25)	10 (13)	1 (4)	5 (19)
2	N (%)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)

PF – plantarna fascija, AT- Ahilova tetiva, GLP – gornji pripoj ligamenta patele, DLP- donja pripoj ligamenta patele, TK– tetiva kvadricepsa, TGM– tetiva gluteusnih mišića, ZTEP – zajednička tetiva ekstenzora podlaktice, ZTFP - zajednička tetiva fleksora podlaktice, TT – tetiva tricepsa, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA-ndiferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

4.6.12. Ultrazvučni znaci entezitisa pojedinačno prisutni na ispitanim entezama

Koliko je svaki od pozitivnih ultrazvučnih znakova entezitisa pojedinačno bio prisutan na ispitanim entezama prikazano je u Tabeli 31.

Tabela 31. Pozitivni ultrazvučni znaci entezitisa pojedinačno prisutni na ispitanim entezama kod svih bolesnika u istraživanju

Broj enteza sa UZ pozitivnim nalazom		AS (N=39)	PsA (N=27)	ReA (N=6)	nSpA (N=4)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
<i>Povećana debljina</i>								
1	N (%)	12 (31)	6 (22)	0 (0)	0 (0)	18 (24)	9 (36)	4 (15)
2	N (%)	5 (13)	4 (15)	0 (0)	1 (25)	10 (13)	0 (0)	0 (0)
3	N (%)	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)
<i>Hipoehogenost</i>								
1	N (%)	13 (33)	7 (26)	2 (33)	1 (25)	23 (30)	6 (24)	4 (15)
2	N (%)	6 (15)	5 (19)	0 (0)	1 (25)	12 (16)	1 (4)	2 (8)
3	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (4)	1 (4)
5	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<i>Entezofiti</i>								
1	N (%)	9 (23)	10 (37)	3 (50)	0 (0)	22 (29)	13 (52)	4 (15)
2	N (%)	14 (36)	5 (19)	1 (17)	3 (75)	23 (30)	6 (24)	7 (27)
3	N (%)	5 (13)	4 (15)	0 (0)	1 (25)	10 (13)	2 (8)	4 (15)
4	N (%)	5 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7)	1 (4)	0 (0)
5	N (%)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
6	N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
<i>Erozije</i>								
1	N (%)	6 (15)	5 (19)	0 (0)	0 (0)	11 (14)	0 (0)	1 (4)
2	N (%)	6 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	1 (4)
3	N (%)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
4	N (%)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
8	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<i>PD signali</i>								
1	N (%)	10 (26)	7 (26)	0 (0)	0 (0)	17 (22)	1 (4)	1 (4)
2	N (%)	4 (10)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	6 (8)	0 (0)	0 (0)
3	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
6	N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

PD-Power Doppler, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, ReA-reaktivni artritis, nSpA- nediferentovani spondiloartritis, SpA-spondiloartritis, MRE-(ehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

Ultrazvučni nalaz povećane debljine enteze koji je istovremeno prisutan na dve i više enteza statistički značajno češći je bio prisutan kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=8.764$, $df=1$, $p=0,003$), odnosno kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=0.089$, $df=1$, $p=0,003$), kao i kod bolesnika sa PsA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=7.241$, $df=1$, $p=0,007$).

Nije bilo razlike među grupama bolesnika u pravcu češćeg ukupnog istovremenog nalaza hipohogenosti na više od jedne enteze.

Samo nalaz entezofita na jednoj entezi bio je statistički značajno češći kod bolesnika sa MRE u odnosu na bolesnike sa RA ($\chi^2=6.130$, $df=1$, $p=0,013$), ali nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika sa SpA i bolesnika sa MRE, kao ni između bolesnika sa SpA i bolesnika sa RA. Nije bilo razlike ni u češćem nalazu istovremenog postojanja entezofita na dve i više enteza kod različitih grupa bolesnika.

Nalaz PD signala na jednoj entezi od svih ispitanih enteza statistički je češće bio prisutan kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=6.777$, $df=1$, $p=0,009$). Ovakav nalaz statistički je češće bio prisutan kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=7.240$, $df=1$, $p=0,007$), kao i kod bolesnika sa PsA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=6.357$, $df=1$, $p=0,012$).

Pored toga, istovremeno prisutan pozitivan PD nalaz na dve i više enteze od svih ispitivanih enteza nađen je statistički značajno češće kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=4.085$, $df=1$, $p=0,043$), odnosno kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=6.116$, $df=1$, $p=0,013$).

Istovremeni nalaz erozije na jednoj entezi statistički smo češće nalazili kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=4.0854.218$, $df=1$, $p=0,040$), ali i nalaz erozija na dve i više enteze od svih ispitanih enteze statistički smo češće nalazili kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA ($\chi^2=4.0854.218$, $df=1$, $p=0,040$).

4.7. Vrednosti Beogradskog Ultrazvučnog Entezitisnog Skora (BUSES)

Zbir dobijenih poena, koji izražavaju prediktivne vrednosti ultrazvučnih znakova entezitisa za dijagnozu SpA, na zahvaćenim entezama čine globalni ultrazvučni skor-BUSES. Prediktivna vrednost svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa za dijagnozu SpA, određena logističkom regresijom i ROC krivom, bila je ista za svaku grupu enteza. Prediktivne vrednosti svakog od ultrazvučnih znakova entezitisa za SpA nisu zavisile od broja ili kombinacije enteza u pojedinačnim grupama enteza.

Vrednosti BUSES računate su za svaku grupu enteza. Mogući interval BUSES vrednosti je u Grupi 1 enteza je 0-198 poena, u Grupi 3 enteza je 0-44 poena, dok u Grupi 2, Grupi 4 i Grupi 5 enteza je 0-132 poena.

Za ilustraciju kako vrednosti ultrazvučnih znakova entezitisa koje čine BUSES izgledaju za Grupu 3 enteza prikazano je u Tabeli 32.

Tabela 32. Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES) u Grupi 3 enteza

Ultrazvučni nalaz	Skor
Enteza AT	
Povećana debljina enteze	0 ili 1
Hipoehogenost sa gubitkom normalne fibrilarne strukture enteze	0 ili 1
Entezofit sa/bez kalcifikacija na mestu insercije	0 ili 1
PD signal u nivou enteze	0 ili 4
Erozija površine kosti na mestu insercije	0 ili 4
Enteza PF	
Povećana debljina enteze	0 ili 1
Hipoehogenost sa gubitkom normalne fibrilarne strukture enteze	0 ili 1
Entezofit sa/bez kalcifikacija na mestu insercije	0 ili 1
PD signal u nivou enteze	0 ili 4
Erozija površine kosti na mestu insercije	0 ili 4

AT-Ahилоva tetiva, PF-plantarna fascija, PD-Power Doppler, BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor

Svi razmatrani logistički regresioni modeli bili su odgovarajući (le Cessie-van Houwelingen goodness of fit test, $Z = -0.1511$, $p = 0.8799$).

4.7.1. Deskriptivni nalazi

Deskriptivna statistika vrednosti BUSES-a prikazana je u Tabeli 33. Za sve grupe enteza postojala je statistička značajna razlika u srednjim vrednostima BUSES-a koje su bile više kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnika bez SpA (Welch independent samples t test, $p < 0.001$).

Table 33. Deskriptivna statistika BUSES za svaku grupu enteza

Grupa	Enteza	BUSES (Srednja vrednost \pm SD) (rang)	
		SP SpA	SpA
1	PF, AT, GLP, DLP, TK, TGM, ZTEP, ZTFP, TT	12.1 \pm 15.8	3.9 \pm 4.7
2	PF, AT, GLP, DLP, TK, TGM	10.4 \pm 12.6	3.3 \pm 4.3
3	PF, AT	7.0 \pm 8.8	2.0 \pm 3.6
4	PF, AT, GLP, DLP, TK, TT	9.7 \pm 13.2	2.8 \pm 4.1
5	PF, AT, GLP, DLP, TK, ZTEP	9.9 \pm 12.4	3.1 \pm 4.2

BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis, PF – plantarna fascija, AT- Ahillova tetiva, GLP – gornji pripoj ligamenta patele, DLP- donja pripoj ligamenta patele, TK– tetiva kvadricepsa, TGM– tetiva gluteusnih mišića, ZTEP – zajednička tetiva ekstenzora podlaktice, ZTFP - zajednička tetiva fleksora podlaktice, TT – tetiva tricepsa

Post-hoc testovima dobijeno je da su u Grupi 1 i u Grupi 3 enteza ($p \leq 0.001$) BUSES vrednosti bile statistički značajno više kod bolesnika sa AS i u odnosu na bolesnika sa MRE i u odnosu na bolesnika sa RA što je i prikazano u Tabeli 34..

Tabela 34. Deskriptivna statistika BUSES u Grupi 1 i Grupi 3 enteza

BUSES sred.vr. (SD)	AS (N=39)	PsA (N=27)	SpA ukupno (N=76)	MRE (N=25)	RA (N=26)
Grupa 1	14.8 (18.2)	11.7 (13.7)	12.1 (15.8)	3.8 (2.9)	4.1 (6.0)
Grupa 3	9.0 (9.4)	6.3 (8.6)	7.0 (8.8)	2.4 (2.6)	1.7 (4.4)

BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor, AS-ankilozirajući spondilitis, PsA-psorijazni artritis, SpA-spondiloartritis, MRE-mehanički uslovljen entezitis, RA-reumatoidni artritis

4.7.2. Senzitivnost, specifičnost i granična vrednost

Za klasifikaciju bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA, izabrali smo da najbolja BUSES granična vrednost, tzv. cut-off vrednost, ima specifičnost od najmanje 90%.

Nakon određivanja senzitivnosti, specifičnosti, procenta korektne klasifikacije, pokazatelja pozitivne i negativne verodostojnosti (LR+ i LR-, positive and negative likelihood ratios) cut-off vrednosti BUSES, dobijeno je da najbolja BUSES cut-off vrednost za dijagnozu SpA iznosi ≥ 7 za sve grupe enteza, izuzev za Grupi 1 gde je najbolja BUSES cut-off vrednost ≥ 9 . Za ilustraciju, u Tabeli 35, 36, 37 prikazani su načini determinacije izabrane cut-off vrednosti BUSES-a za SpA u Grupi 1, Grupi 3 i Grupi 5 enteza.

Tabela 35. Determinacija cut-off vrednosti BUSES-a za SpA u Grupi 1 enteza

Cut-off vrednost	Senzitiv. (%)	Specif. (%)	Korektno klasifik. (%)	LR+	LR-
≥0	100.0	0	59.8	1.00	
≥1	92.1	17.6	62.2	1.12	0.45
≥2	84.2	23.5	59.8	1.10	0.67
≥3	72.4	41.2	59.8	1.23	0.67
≥4	64.5	62.7	63.8	1.73	0.57
≥5	60.5	70.6	64.6	2.06	0.56
≥6	55.3	74.5	63.0	2.17	0.60
≥7	50.0	86.3	64.6	3.64	0.58
≥8	47.4	86.3	63.0	3.45	0.61
≥9	44.7	92.2	63.8	5.70	0.60
≥10	43.4	94.1	63.8	7.38	0.60
≥11	35.5	96.1	59.8	9.06	0.67
≥12	34.2	96.1	59.1	8.72	0.68
≥13	30.3	98.0	57.5	15.43	0.71
≥14	28.9	98.0	56.7	14.76	0.72
≥16	27.6	98.0	55.9	14.09	0.74
≥17	26.3	98.0	55.1	13.42	0.75
≥18	25.0	98.0	54.3	12.75	0.76
≥19	21.1	98.0	52.0	10.74	0.81
≥20	19.7	98.0	51.2	10.07	0.82
≥24	17.1	98.0	49.6	8.72	0.85
≥25	14.5	98.0	48.0	7.38	0.87
≥26	11.8	98.0	46.5	6.04	0.90
≥30	10.5	98.0	45.7	5.37	0.91
≥31	10.5	100.0	46.5		0.89
≥33	7.9	100.0	44.9		0.92
≥46	5.3	100.0	43.3		0.95
≥48	3.9	100.0	42.5		0.96
≥52	2.6	100.0	41.7		0.97
≥103	1.3	100.0	40.9		0.99

LR+ i LR-, positive and negative likelihood ratios

Tabela 36. Determinacija cut-off vrednosti BUSES-a za SpA u Grupi 3 enteza

Cut-off vrednost	Senzitiv. (%)	Specif. (%)	Korektno klasifik. (%)	LR+	LR-
≥0	100.0	0.0	59.8	1.00	
≥1	69.7	49.0	61.4	1.37	0.62
≥2	67.1	56.9	63.0	1.56	0.58
≥3	51.3	72.5	59.8	1.87	0.67
≥4	48.7	80.4	61.4	2.48	0.64
≥5	46.1	88.2	63.0	3.91	0.61
≥6	44.7	88.2	62.2	3.80	0.63
≥7	36.8	96.1	60.6	9.39	0.66
≥8	36.8	96.1	60.6	9.39	0.66
≥9	31.6	96.1	57.5	8.05	0.71
≥10	30.3	96.1	56.7	7.72	0.73
≥12	25.0	98.0	54.3	12.75	0.76
≥14	21.1	98.0	52.0	10.74	0.81
≥15	17.1	98.0	49.6	8.72	0.85
≥16	15.8	98.0	48.8	8.05	0.86
≥17	13.2	98.0	47.2	6.71	0.89
≥18	11.8	98.0	46.5	6.04	0.90
≥20	9.2	98.0	44.9	4.70	0.93
≥22	6.6	98.0	43.3	3.36	0.95
≥24	6.6	100.0	44.1		0.93
≥27	5.3	100.0	43.3		0.95
≥30	3.9	100.0	42.5		0.96
≥36	2.6	100.0	41.7		0.97
≥38	1.3	100.0	40.9		0.99
>38	0.0	100.0	40.2		1.00

LR+ i LR-, positive and negative likelihood ratios

Tabela 37. Determinacija cut-off vrednosti BUSES-a za SpA u Grupi 5 enteza

Cut-off vrednost	Senzitiv. (%)	Specif. (%)	Korektno klasifik. (%)	LR+	LR-
≥0	100.0	0.0	59.8	1.00	
≥1	84.2	27.5	61.4	1.16	0.58
≥2	76.3	39.2	61.4	1.26	0.60
≥3	63.2	56.9	60.6	1.46	0.65
≥4	57.9	70.6	63.0	1.97	0.60
≥5	52.6	78.4	63.0	2.44	0.60
≥6	52.6	80.4	63.8	2.68	0.59
≥7	47.4	90.2	64.6	4.83	0.58
≥8	44.7	90.2	63.0	4.56	0.61
≥9	39.5	94.1	61.4	6.71	0.64
≥10	38.2	94.1	60.6	6.49	0.66
≥12	31.6	96.1	57.5	8.05	0.71
≥15	25.0	98.0	54.3	12.75	0.76
≥16	23.7	98.0	53.5	12.08	0.78
≥17	22.4	98.0	52.8	11.41	0.79
≥18	21.1	98.0	52.0	10.74	0.81
≥20	15.8	98.0	48.8	8.05	0.86
≥21	14.5	98.0	48.0	7.38	0.87
≥22	13.2	98.0	47.2	6.71	0.89
≥24	11.8	98.0	46.5	6.04	0.90
≥25	9.2	98.0	44.9	4.70	0.93
≥26	9.2	100.0	45.7		0.91
≥31	7.9	100.0	44.9		0.92
≥32	6.6	100.0	44.1		0.93
≥33	5.3	100.0	43.3		0.95
≥36	3.9	100.0	42.5		0.96
≥51	2.6	100.0	41.7		0.97
≥69	1.3	100.0	40.9		0.99
>69	0.0	100.0	40.2		1.00

LR+ i LR-, positive and negative likelihood ratios

Statistički značajna razlika u senzitivnosti i specifičnosti za BUSES cut-off vrednosti za SpA između grupa enteza (Cochran Q-test) nije nađena. Senzitivnost, specifičnost, procenat korektno klasifikovanih slučajeva za izabrane cut-off vrednosti BUSES-a i površina ispod ROC krive za svaku grupu enteza prikazani su u Tabeli 38.

Tabela 38. Senzitivnost, specifičnost, procenat korektno klasifikovanih slučajeva, površina ispod ROC krive za cut-off vrednost BUSES za SpA u svim grupama enteza

Grupa enteza	BUSES cut-off vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Korek. klasifik. (%)	PIK (95% CI)
1	9	44.7	92.2	63.8	0.693 (0.602, 0.783)
2	7	46.1	92.2	64.6	0.691 (0.601, 0.781)
3	7	36.8	96.1	60.6	0.678 (0.589, 0.766)
4	7	43.4	92.2	63.0	0.702 (0.613, 0.791)
5	7	47.4	90.2	64.6	0.687 (0.596, 0.777)

PIK-površina ispod ROC (receiver operating characteristic) krive, BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor

4.7.3. Korelaciona analiza

Pirsonov koeficijent korelacije predstavlja meru linearne zavisnosti između dve varijable (kako rastu vrednosti jedne varijable, tako linearno rastu vrednosti druge varijable; kako opadaju vrednosti jedne varijable, tako linearno opadaju vrednosti druge varijable). Sa druge strane, Spirmanov koeficijent korelacije predstavlja meru monotone zavisnosti između dve varijable (kako rastu vrednosti jedne varijable, tako monotono rastu vrednosti druge varijable; kako opadaju vrednosti jedne varijable, tako monotono opadaju vrednosti druge varijable).

Za najveću grupu enteza-Grupu 1 i za najmanju grupu enteza-Grupu 3, računati su i Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije između BUSES-a i parametara kako je prikazano u Tabeli 39. U Tabeli 39. navedeni su i 95% intervali poverenja za koeficijente korelacije. Dalje, za svaki uzorački koeficijent korelacije navedena je jačina korelacije.

Napomena: Koeficijenti korelacije između BUSESvrednosti i, redom, BASMI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP računati su samo za bolesnike koji imaju BASMI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP veće od nule. Radi se o 39 bolesnika sa AS za ASDAS-SE i ASDAS-CRP vrednosti, te u ovom slučaju ukoliko je koeficijent korelacije manji od 0.525- korelacije je slaba. Za 84 bolesnika vrednost BASMI je veći od nule, te ukoliko je koeficijent korelacije manji od 0,456- korelacije je slaba.

Naši rezultati su pokazali da je postojala slaba korelacija BUSES vrednosti sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim entezitis skorom, sa vrednostima BASFI, BASMI, ASDAS-SE i ASDAS-CRP, kao i da nije bilo korelacije sa godinama starosti, intenzitetom bola, kao ni sa vrednostima SE, CRP i BASDAI (197).

Tabela. 39. Korelacije BUSES sa demografskim, laboratorijskim i kliničkim parametrima

Parametri	BUSES u Grupi 1			BUSES u Grupi 3		
	Pirsonov koef. korelacije	Spirmanov koef. korelacije	Jačina korelacije	Pirsonov koef. korelacije	Spirmanov koef. korelacije	Jačina korelacije
Starost bolesnika (godine)	0.011 (-0.163, 0.185)	0.108 (-0.068, 0.277)	Nema	-0.03 (-0.178, 0.171)	-0.009 (-0.183, 0.165)	Nema
Dužina trajanja bolesti (god)	0.374 (0.213, 0.514)	0.330 (0.165, 0.477)	Slaba	0.353 (0.191, 0.497)	0.256 (0.086, 0.412)	Slaba
Bol u entezama (VAS)	0.096 (-0.079, 0.266)	0.019 (-0.155, 0.193)	Nema	0.097 (-0.079, 0.266)	-0.074 (-0.245, 0.101)	Nema
SE (mmHg/h)	0.229 (0.057, 0.387)	0.079 (-0.096, 0.250)	P:Slaba S: Nema	0.130 (-0.046, 0.297)	-0.036 (-0.209, 0.139)	Nema
CRP (mg/L)	0.050 (-0.126, 0.222)	0.110 (-0.065, 0.279)	Nema	0.049 (-0.126, 0.222)	-0.008 (-0.182, 0.167)	Nema
Klinički entezitisni skor	0.369 (0.208, 0.510)	0.376 (0.216, 0.517)	Slaba	0.379 (0.219, 0.519)	0.256 (0.085, 0.412)	Slaba
ASDAS-CRP	0.319 (0.004, 0.557)	0.383 (0.077, 0.623)	Slaba	0.326 (0.012, 0.582)	0.273 (-0.047, 0.541)	Slaba
ASDAS-SE	0.428 (0.130, 0.655)	0.378 (0.071, 0.620)	Slaba	0.386 (0.081, 0.626)	0.290 (-0.028, 0.555)	Slaba
BASMI	0.377 (0.177, 0.547)	0.372 (0.171, 0.543)	Slaba	0.303 (0.095, 0.486)	0.244 (0.031, 0.435)	Slaba
BASDAI	0.122 (-0.054, 0.290)	0.121 (-0.054, 0.289)	Nema	0.110 (-0.065, 0.279)	0.032 (-0.143, 0.205)	Nema
BASFI	0.243 (0.072, 0.401)	0.191 (0.018, 0.354)	Slaba	0.170 (-0.004, 0.334)	0.061 (-0.115, 0.232)	Slaba

BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor, VAS-vizuelna analagna skala, SE-sedimentacija eritrocita, CRP-C reaktivni protein, BASFI-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI-Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Analiza je obuhvatila i ispitivanje postojanja korelacija ukupnog pozitivnog PD nalaza na svim ispitanim entezama sa parametrima od interesa za ispitanike u našem istraživanju. Rezultati su pokazali da je postojala slaba korelacija ukupnog pozitivnog PD nalaza sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim entezitis skorom, kao i sa vrednostima SE, oba tipa ASDAS, BASMI, BASFI i BASDAI.

U Tabeli 40. prikazana je korelaciona analiza ukupnog pozitivnog PD nalaza na svim entezama sa praćenim parametrima od interesa za ispitanike u našem istraživanju.

Tabela 40. Korelacije ukupnog pozitivnog PD nalaza na svim entezama sa demografskim, laboratorijskim i kliničkim parametrima

Varijabla	PD nalaz na entezama		
	Spirmanov koef. korelacije	95% interval poverenja	Jačina korelacije
Starost bolesnika (god.)	-0.092	(-0.262, 0.084)	Nema
Dužina trajanja bolesti (god.)	0.178	(0.004, 0.342)	Slaba
Bol u entezama (VAS)	0.105	(-0.070, 0.274)	Nema
SE (mmHg/h)	0.167	(-0.008, 0.331)	Slaba
CRP (mg/L)	0.135	(-0.041, 0.302)	Nema
Klin.entezitisni skor	0.341	(0.178, 0.487)	Slaba
ASDAS-CRP	0.347	(0.035, 0.597)	Slaba
ASDAS-SE	0.383	(0.076, 0.623)	Slaba
BASMI	0.315	(0.108, 0.496)	Slaba
BASDAI	0.213	(0.040, 0.373)	Slaba
BASFI	0.235	(0.063, 0.393)	Slaba

PD-Power Doppler, VAS-vizuelna analagna skala, SE-sedimentacija eritrocita, CRP-C reaktivni protein, BASFI-Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI-Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

McNemar testom je ispitivano da li postoji statistički značajna razlika između ultrazvučne i radiografske detekcije hroničnih znakova entezitisa na svakoj od enteza (Tabela 41). Dobijene su sledeći statistički značajni rezultati:

- Nalaz erozija na entezi AT statistički je češće detektovan pomoću ultrazvuka u odnosu na detekciju erozija na entezi AT pomoću radiografije: $\chi^2=4.167$, $df = 1$, $p= 0,041$;
- Nalaz entezofita na entezi ZTFP statistički je češće detektovan pomoću ultrazvuka u odnosu na detekciju entezofita na entezi ZTFP pomoću radiografije: $\chi^2=5.143$, $df = 1$, $p= 0,023$;
- Nalaza entezofita na entezi TT statistički je češće detektovan pomoću ultrazvuka u odnosu na detekciju entezofita na entezi TT pomoću radiografije: $\chi^2=8.643$, $df = 1$, $p= 0,003$.

Tabela 41. Ultrazvučne i radiografske detekcije hroničnih znakova entezitisa na svakoj od enteza kod svih bolesnika u istraživanju

Enteza	Nalaz entezofita pomoću		Nalaz erozije pomoću	
	Ultrazvuka N (%)	Rtg N (%)	Ultrazvuka N (%)	Rtg N (%)
AT	48 (38)	45 (35)	10 (8)	4 (3)
PF	32 (25)	34 (27)	8 (6)	0
TK	26 (20)	22 (17)	6 (5)	0
GLP	9 (7)	7 (6)	4 (3)	0
DLP	5 (4)	3 (2)	2 (2)	0
TGM	26 (20)	31 (24)	5 (4)	0
ZTEP	20 (16)	19 (15)	5 (4)	1 (1)
ZTFP	12 (9)	5 (4)	3 (2)	0
TT	16 (13)	4 (3)	2 (2)	0

Rtg- radiografski nalaz, PF – plantarna fascija, AT- Ahilova tetiva, GLP – gornji pripoj ligamenta patele, DLP- donja pripoj ligamenta patele, TK- tetiva kvadricepsa, TGM– tetiva gluteusnih mišića, ZTEP – zajednička tetiva ekstenzora podlaktice, ZTFP- zajednička tetiva fleksora podlaktice, TT – tetiva tricepsa

4.7.4. Diskriminaciona analiza praćenja promena tokom vremena

Ispitivano je da li se nalaz pojedinačnih ultrazvučnih znakova entezitisa na svakoj od enteza menjao tokom vremena praćenja (na početku studije, posle mesec dana, posle tri meseca i posle 6 meseci). Za testiranje je korišćen Brunner-Langerova neparametarska ANOVA koja je pogodna za longitudinalna istraživanja, za bilo koji tip zavisnih varijabli. Za promenu nalaza pojedinačnih ultrazvučnih znakova entezitisa na svakoj od enteza tokom vremena (Tabela 42), dobijeni su sledeći statistički značajni rezultati:

1. Nalaz povećane debljine enteze AT se promenio tokom vremena ($\chi^2=21.707$, $df=3$, $p<0,001$). Kada se pogledaju vrednosti u Tabeli 42., vidi se da se broj nalaza povećane debljine enteze AT smanjivao u svim periodima praćenja u odnosu na početak studije. McNemar post-hoc testovima je analizirano između kojih grupa (na početku studije, posle mesec dana, tri meseca, 6 meseci) postoji statistički značajna razlika u nalazu povećane debljine enteze AT. Dobijeno je da je bilo statistički značajno više nalaza povećane debljine enteze AT na početku studije u odnosu na isti nalaz posle mesec dana ($\chi^2=8.471$, $df=1$, $p=0,004$), nalaza na početku studije u odnosu na nalaz posle 3 meseca ($\chi^2=13.885$, $df=1$, $p<0,001$), kao i ovog nalaza na početku studije u odnosu na nalaz posle 6 meseci ($\chi^2=16.000$, $df=1$, $p<0,001$).

2. Nalaz postojanja hipoehogenosti enteze AT se takođe promenio, tj smanjivao tokom vremena ($\chi^2=33.036$, $df=3$, $p<0,001$). Dobijeno je da je bilo statističko značajno više nalaza postojanja hipoehogenosti enteze AT na početku studije u odnosu na isti nalaz posle mesec dana ($\chi^2=11.529$, $df=1$, $p<0,001$), posle 3 meseca ($\chi^2=16.690$, $df=1$, $p<0,001$) i posle 6 meseci ($\chi^2=24.038$, $df=1$, $p<0,001$). Takođe je dobijeno da je bilo statističko značajno više nalaza postojanja hipoehogenosti enteze AT nalaza posle mesec dana u odnosu na nalaz posle 6 meseci ($\chi^2=5.882$, $df=1$, $p=0,015$).

3. Broj nalaza prisustva PD signala enteze AT tetive se promenio, odnosno smanjio tokom vremena ($\chi^2=15.747$, $df=3$, $p=0,001$). Dobijeno je da postoji statističko značajno više nalaza pozitivnog PD nalaza enteze AT na početku studije u odnosu na isti nalaz: posle mesec dana ($\chi^2=7.111$, $df=1$, $p=0,008$), posle 3 meseca ($\chi^2=11.077$, $df=1$, $p<0,001$) i posle 6 meseci ($\chi^2=9.600$, $df=1$, $p=0,002$).

4. Broj nalaz erozija na pripoju TK se promenio, tj povećao se tokom vremena ($\chi^2=8.753$, $df=3$, $p=0,036$). Međutim, McNemar post-hoc testovima nije dobijena statistički značajna razlika između bilo koja dva perioda praćenja (na početku studije, posle mesec dana, tri meseca, 6 meseci).

Tabela 42. Promena broja nalaza ultrazvučnih karakteristika entezitisa na ispitivanim entezama tokom vremena

	Početak N (%)	1. mesec N (%)	3. mesec N (%)	6. mesec N (%)
<i>Enteza AT</i>				
Povećana debljina enteze	22 (28)	15 (12)	8 (6)	7 (6)
Hipoehogenost	31 (24)	16 (13)	8 (6)	5 (4)
Entezofit	48 (38)	48 (38)	48 (38)	49 (39)
Erozija	10 (8)	10 (8)	10 (8)	10 (8)
PD signal	17 (13)	8 (6)	4 (3)	4 (3)
<i>Enteza PF</i>				
Povećana debljina enteze	25 (20)	20 (16)	17 (13)	15 (12)
Hipoehogenost	22 (17)	20 (16)	18 (14)	14 (11)
Entezofit	32 (25)	32 (25)	32 (25)	31 (24)
Erozija	8 (6)	8 (6)	8 (6)	8 (6)
PD signal	7 (6)	5 (4)	1 (1)	0
<i>Enteza TGM</i>				
Povećana debljina enteze	2 (2)	7 (6)	4 (3)	2 (2)
Hipoehogenost	8 (6)	10 (8)	8 (6)	8 (6)
Entezofit	26 (20)	26 (20)	28 (22)	29 (23)
Erozija	5 (4)	5 (4)	5 (4)	6 (5)
PD signal	3 (2)	5 (4)	2 (2)	2 (2)

	Početak N (%)	1. mesec N (%)	3. mesec N (%)	6. mesec N (%)
<i>Enteza TK</i>				
Povećana debljina enteze	0	0	0	0
Hipoehogenost	0	0	0	0
Entezofit	26 (20)	28 (22)	30 (24)	31 (24)
Erozija	6 (5)	10 (8)	13 (10)	12 (9)
PD signal	2 (2)	1 (1)	0	0
<i>Enteza DLP</i>				
Povećana debljina enteze	1 (1)	0	0	0
Hipoehogenost	5 (4)	0	0	0
Entezofit	9 (7)	11 (9)	11 (9)	12 (9)
Erozija	4 (3)	5 (4)	4 (3)	4 (3)
PD signal	5 (4)	0	0	0
<i>Enteza GLP</i>				
Povećana debljina enteze	0	0	0	0
Hipoehogenost	2 (2)	0	0	0
Entezofit	5 (4)	6 (5)	7 (6)	7 (6)
Erozija	2 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
PD signal	1 (1)	1 (1)	0	0
<i>Enteza ZTEP</i>				
Povećana debljina enteze	4 (3)	5 (4)	4 (3)	4 (3)
Hipoehogenost	5 (4)	6 (5)	7 (6)	6 (5)
Entezofit	20 (16)	22 (17)	22 (17)	23 (18)
Erozija	5 (4)	5 (4)	4 (3)	4 (3)
PD signal	3 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)

	Početak N (%)	1. mesec N (%)	3. mesec N (%)	6. mesec N (%)
<i>Enteza ZTFP</i>				
Povećana debljina enteze	2 (2)	0	0	0
Hipoehogenost	2 (2)	0	0	0
Entezofit	12 (9)	12 (9)	11 (9)	12 (9)
Erozija	3 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
PD signal	1 (1)	2 (2)	0	0
<i>Enteza TT</i>				
Povećana debljina enteze	0	0	0	0
Hipoehogenost	1 (1)	0	0	0
Entezofit	16 (13)	15 (12)	19 (15)	17 (13)
Erozija	2 (2)	2 (2)	3 (2)	3 (2)
PD signal	1 (1)	1 (1)	0	0

PD-Power Doppler, *PF* – plantarna fascija, *AT*- Ahilova tetiva, *GLP* – gornji pripoj ligamenta patele, *DLP*- donja pripoj ligamenta patele, *TK*- tetiva kvadricepsa, *TGM*- tetiva gluteusnih mišića, *ZTEP* – zajednička tetiva ekstenzora podlaktice, *ZTFP*- zajednička tetiva fleksora podlaktice, *TT* – tetiva tricepsa

Za svaku od ultrazvučnih znakova entezitisa je sabran ukupan broj nalaza na svim entezama. Brunner-Langerovom neparametarskom ANOVOM je testirano da li se broj ukupnih pojedinačnih nalaza ultrazvučnih znakova entezitisa menjao tokom vremena. Dobijeni su sledeći statistički značajni rezultati (Grafikon 1):

Ukupan broj nalaza povećane debljine na svim entezama promenio se tokom vremena ($\chi^2=15.381$, $df=3$, $p=0,002$). Dobijeno je da statistički značajno smanjenje broja nalaza povećane debljine na svim entezama je postojalo između:

- 1) Nalaza na početku studije i nalaza posle mesec dana ($V = 323$, $p = 0,014$);
- 2) Nalaza na početku studije i nalaza posle 3 meseca ($V=756$, $p<0,001$);
- 3) Nalaza na početku studije i nalaza posle 6 meseci ($V = 685.5$, $p<0,001$);
- 4) Nalaza posle mesec dana i nalaza posle tri meseca ($V = 298$, $p = 0,020$);
- 5) Nalaza posle mesec dana i nalaza posle 6 meseci ($V = 426$, $p= 0,004$).

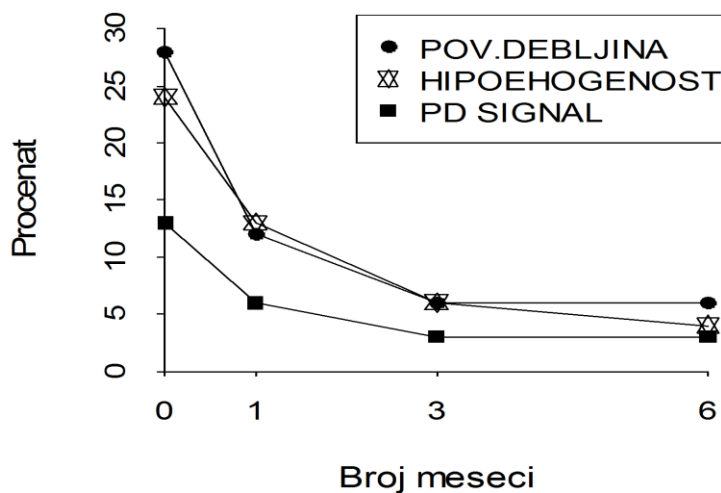
Ukupan broj nalaza hipoehogenosti na svim entezama se promenio tokom vremena ($\chi^2=19.440$, $df=3$, $p<0,001$). Post- hoc Vilkoksonovim testom označenih rangova dobijeno je da je statistički značajno smanjenje broja nalaza hipoehogenosti na svim entezama postojalo između :

- 1) Nalaza na početku studije i nalaza posle mesec dana ($V = 460$, $p= 0,002$);
- 2) Nalaza na početku studije i nalaza posle 3 meseca ($V = 898.5$, $p<0,001$);
- 3) Nalaza na početku studije i nalaza posle 6 meseci ($V = 1055$, $p<0,001$);
- 4) Nalaza posle mesec dana i nalaza posle 6 meseci ($V = 551$, $p= 0,016$).

Ukupan broj nalaza PD signala na svim entezama takođe se promenio tokom vremena ($\chi^2=26.402$, $df=3$, $p<0,001$). Post- hoc Vilkoksonovim testom označenih rangova dobijeno je da je statistički značajno smanjenje ukupnog broja nalaza PD signala na svim entezama postojalo između:

- 1) Nalaza na početku studije i nalaza posle 1 meseca ($V = 147$, $p=0,004$);
- 2) Nalaza na početku studije i nalaza posle 3 meseca ($V = 253$, $p<0,001$);
- 3) Nalaza na početku studije i nalaza posle 6 meseci ($V = 331$, $p<0,001$);
- 4) Nalaza posle mesec dana i nalaza posle 3 meseca ($V = 122$, $p=0,003$);
- 5) Nalaza posle mesec dana i nalaza posle 6 meseca ($V = 150$, $p=0,003$).

Nije bilo statistički značajne razlike u promenama ukupnog broja nalaza entezofita i erozija na svim entezama tokom vremena.



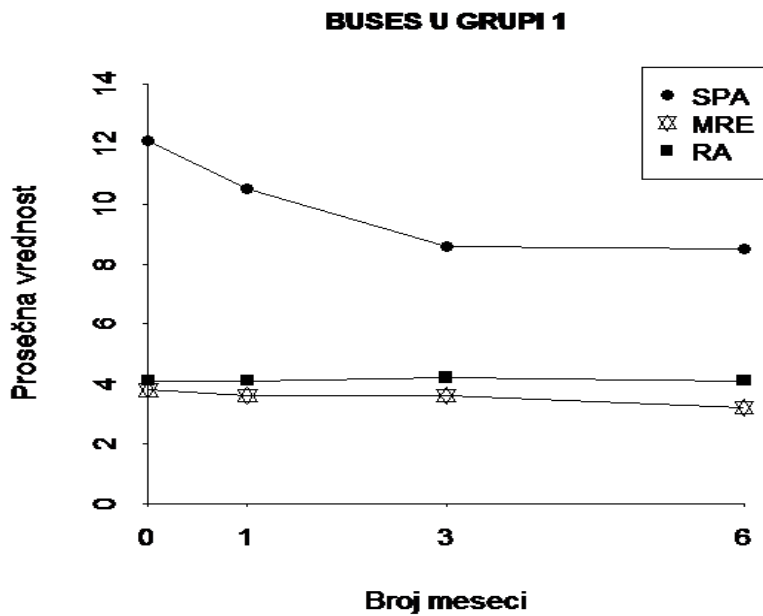
Grafikon 1. Promena ukupnog broj nalaza povećane debljine, hipoehogenosti i PD signala na svim entezama tokom vremena

Promene BUSES vrednosti tokom vremena za sve grupe bolesnika prikazane su za Grupu 1 (Grafikon 2) i za Grupu 3 enteza (Grafikon 3)

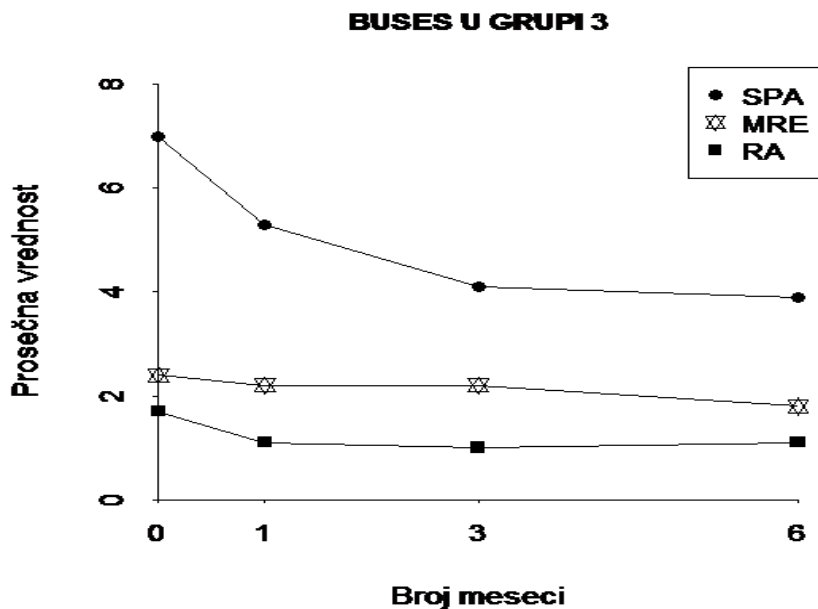
Post-hoc Vilkoksonovim testovima označenih rangova dobijeno je da su statistički značajno veće BUSES vrednosti u Grupi 1 i Grupi 3 enteza tokom vremena imali bolesnici sa SpA u odnosu na bolesnike sa RA ($W=1389$, $p=0,001$) i u odnosu na bolesnike sa sa MRE ($W=1295$, $p=0,004$)

Vilkoksonovim testovima označenih rangova dobijeno je da u Grupi 1 odnosno u Grupi 3 enteza (Grafikon 3) statistički značajno veće BUSES vrednosti kod bolesnika sa SpA su postojale :

1. Na početku studije u odnosu na BUSES vrednost posle mesec dana ($V=879.5$, $p=0.007$, odnosno $V=457.5$, $p<0,001$)
2. Na početku studije u odnosu na BUSES vrednost posle 3 meseca ($V=2125.5$, $p<0.001$, odnosno $V=1214$, $p<0,001$)
3. Na početku studije u odnosu na BUSES vrednost posle 6 meseci ($V=2248$, $p<0.001$, odnosno $V=1132$, $p<0,001$)
4. Posle mesec dana u odnosu na BUSES vrednost posle 3 meseca ($V=1152.5$, $p=0.009$, odnosno $V=421$, $p<0,001$)
5. Posle mesec dana u odnosu na BUSES vrednost posle 6 meseci ($V=1321.5$, $p=0.003$, odnosno $V=546.5$, $p=0,002$).

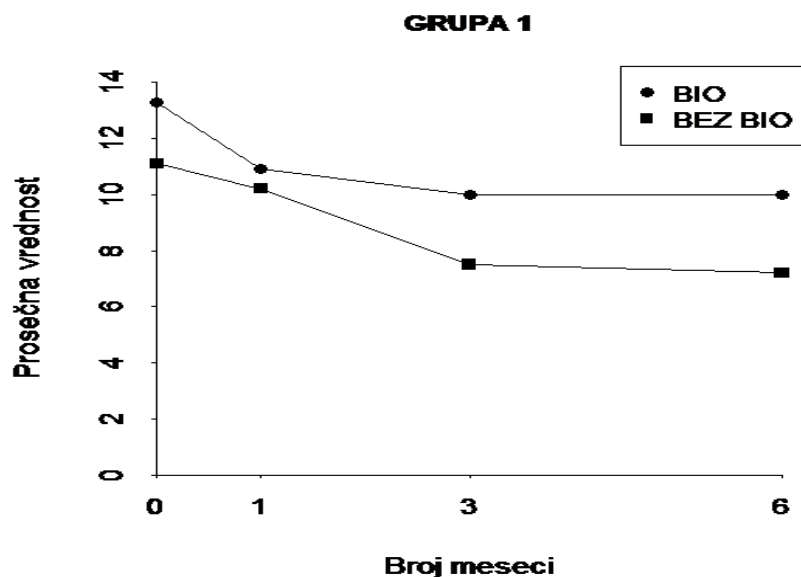


Grafikon 2. Promena vrednosti BUSES u Grupi 1 enteza tokom vremena

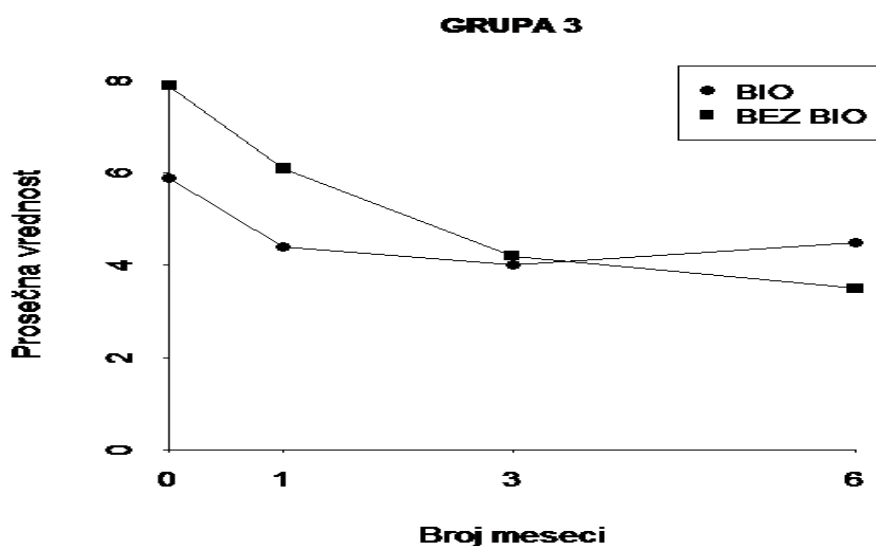


Grafikon 3. Promena vrednosti BUSES u Grupi 3 enteza tokom vremena

Izdvojene su i BUSES vrednosti bolesnika sa SpA koji su dobijali biološku terapiju (34 bolesnika) i bolesnika sa SpA koji nisu dobijali biološku terapiju (42 bolesnika). Dobijeno je da efekat primanja biološke terapije na BUSES vrednosti tokom vremena nije bio značajan (Grafikon 4 i Grafikon 5).



Grafikon 4. Efekat primanja biološke terapije na BUSES u Grupi 1 enteza tokom vremena



Grafikon 5. Efekat primanja biološke terapije na BUSES u Grupi 3 enteza tokom vremena

4.8. Analiza pouzdanosti

Pouzdanost BUSES-a određena je za svaku grupu enteza. Slaganje između dva ultrasonografista bilo je odlično. ICC je bio blizu vrednosti 1 za svaku grupu enteza. Raspon vrednosti ICC kretao se od 0,978 do 0,993. Najniži ICC bio je 0,978 sa 95% CI (0,972, 0,986) i nađen je u Grupi 3. Pouzdanost BUSES je bila odlična tokom cele studije, tj. zadržalo se odlično slaganja koje je postojalo između dvoje “slepih” ultrasonografista (ICC blizu 1) tokom cele studije (Tabela 44).

Tabela 44. Koeficijenti slaganja za BUSES između ultrasografista tokom vremena istraživanja

	Koeficijent slaganja			
BUSES	Početak	1. mesec	3. mesec	6. mesec
Grupa1 enteza	0.993 (0.990, 0.995)	0.986 (0.981, 0.990)	0.972 (0.960, 0.980)	0.984 (0.977, 0.989)
Grupa3 enteza	0.978 (0.972, 0.986)	0.956 (0.939, 0.969)	0.949 (0.929, 0.964)	0.983 (0.977, 0.988)

BUSES-Beogradski ultrazvučni entezitisni skor,

4.9. Analiza izvodljivosti

Za ultrasonografiste u našem istraživanju BUSES je zahtevao 5 minuta za ispitivanje 4 enteze koliko ih je bilo u Grupi 3 do 20 minuta za ispitivanje svih 18 enteza koliko ih je bilo u Grupi 1.

5. DISKUSIJA

Naše istraživanje bilo je zasnovano na uverenju da je nalaz entezitisa veoma značajna karika u evaluaciji i ranom prepoznavanju bolesnika sa SpA, a da pri tom postoji njegoa nedovoljna detekcija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Prema nekim studijama zastupljenost perifernog entezitisa nađena je kod skoro četvrtine, tj. 24% bolesnika sa AS, 14% bolesnika sa PsA i 26% bolesnika sa nSpA (116), dok su francuski autori (117) u svojoj 10-godišnjoj studiji, entezitis našli kod 49% bolesnika sa SpA (u zavisnosti od primenjenih klasifikacionih kriterijuma nađen je kod 4,4-63,2 % bolesnika), a samo na peti su ga našli kod 41,5% bolesnika (zavisno od primenjenih klasifikacionih kriterijuma kod 33,7-53,6% bolesnika).

Prva studija koja se bavila primenom i značajem primene ultrazvuka kod promena na entezama u SpA pojavila se 1994. god. (132). Međutim, u naknadnim studijama, postalo je jasno da postoji ozbiljan problem u ovoj oblasti. Problem se odnosio na nedostatak jasne ultrazvučne definicije entezitisa. Razlike u ultrazvučnoj definiciji entezitisa u različitim studijama činili su njihove rezultate nedovoljno uporedivim. Kako su potrebe i primena ultrazvuka rasli, tako su znanja koja su se vremenom sakupljala, rezultirala 2005. god. OMERACT-ovom ultrazvučnom definicijom entezopatije (135). To je u značajnoj meri doprinelo usaglašenijem pristupu ultrazvučnog ispitivanju promena na entezama u različitim centrima širom sveta.

Međutim, vremenom je postao očigledan još jedan problem - nedostatak usaglašenosti o jasnim definicijama ultrazvučnih karakteristika kojima se definiše entezitis.

Eksperti iz ove oblasti u više navrata su radili na otklanjanju ovih nedostataka (147, 253). Zahtevi i potrebe za primenom ultrazvuka kod bolesnika sa SpA, sa ciljem što ranijeg postavljanja dijagnoze bolesti i pravovremenog početka lečenja, rezultiralo je ekspertskim konsenzusom 2014. god. Tom prilikom su istovremeno date jasna definicija entezitisa i definicije svih njegovih ultrazvučnih karakteristika (244). Rad u ovoj oblasti još uvek nije zaokružen. Uprkos preliminarnim preporukama (147), još uvek nije postignuta saglasnost koliko enteza i koje enteze treba obavezno pregledati ultrazvukom kod bolesnika sa SpA.

Najnoviji klasifikacioni kriterijumi za SpA (33, 34) bili su osnov za razvoj primene vizuelizacionih tehnika kod bolesnika sa SpA što je, na kraju, dovelo da se ove, 2015. god., pojave EULAR-ove preporuke o kliničkoj primeni vizuelizacionih metoda u dijagnostici i praćenju SpA u kliničkoj praksi (254). Date su preporuke za primenu ultrazvuka u dijagnostici entezitisa kod bolesnika sa SpA, posebno sa ciljem pomoći u postavljanju dijagnoze i praćenju perifernih SpA.

Data je veoma jasna preporuka da je PD nalaz validna i dovoljna metoda za detekciju inflamatornih promena kod perifernih odlika SpA, kao što su entezitis i sinovitis.

Prema našim saznanjima iz literature, naše istraživanje je prvo koje je u svojoj metodologiji koristilo definicije ultrazvučnih karakteristika entezitisa koje su praktično iste kao poslednje date ekspertske definicije istih (244).

Naše istraživanje obuhvatilo je samo bolesnike koji imaju entezitis, dakle upravo grupe ljudi koji dolaze u naše ambulante. Entezitis je zapravo bio glavni uključujući kriterijum za učešće u istraživanju. Zdravi ispitanici kao kontrolna grupa nisu bili grupa od interesa za ovo istraživanje.

Rezultati koji su dobijeni da su naši bolesnici sa RA i bolesnici sa MRE bili statistički značajno stariji u odnosu na bolesnike sa SpA, kao i da su bolesnici sa SpA i bolesnici sa RA statistički značajno duže bolovali od bolesnika sa MRE uklapaju se u dobro poznate epidemiološke karakteristike ovih bolesti.

Odnos muškaraca i žena u našoj studiji koji boluju od SpA bio je 2:1, odnosno kod AS odnos muškaraca i žena bio je 3:1 što je u skladu sa nalazima autora koji su u svojim zemljama ispitivali polnu distribuciju među bolesnicima sa SpA, tj. sa AS (46, 50, 255-257). U svim grupama naši bolesnici su u proseku imali prekomernu težnu. Pojavu da bolesnici sa SpA u proseku imaju prekomernu težinu primećena je i od strane drugih autora (258, 259).

U skladu sa inflamatornom prirodom SpA i RA statističko značajno su više bile vrednosti svih praćenih osnovnih parametara inflamacije ovih bolesnika u odnosu na vrednosti tih parametara kod bolesnika sa MRE. U skladu sa udruženošću HLA B27 i SpA (51, 52) 76% naših bolesnika sa SpA je bilo HLA B27 pozitivno. Među bolesnicima sa SpA najviše je bilo bolesnika sa AS koji su bili HLA B27 pozitivni (92%) što je istovremeno bilo i statistički značajno više u odnosu na bolesnika sa PsA

(59%) što je u skladu sa nalazima drugih autora (43, 49, 51).

Bol u leđima bio je kod naših bolesnika sa SpA i bolesnika sa RA značajno jači nego kod bolesnika sa MRE. Intenzitet bola u leđima nije se razlikovao među polovima ni u jednoj našoj grupi bolesnika. I drugi autori su ispitujući razliku u jačini bola u leđima kod bolesnika sa AS različitog pola došli do istog zaključka (257).

S obzirom na zapaljensku prirodu bola u leđima kod bolesnika sa SpA, nije iznenađujući rezultat da je bol u leđima kod ovih bolesnika bio jači nego kod bolesnika sa MRE.

Rezultat da je bol u leđima kod bolesnika sa RA bila značajno jači nego kod bolesnika sa MRE, kao i da nije bilo razlike u jačini bola u leđima između bolesnika sa SpA i bolesnika sa RA, može se tumačiti na više načina. S jedne strane, jačina bola u leđima koji etiološki nije zapaljenskog karaktera kod bolesnika sa RA, može se posmatrati u okviru bolesnikove ukupne procene opšteg lošijeg stanja ovih bolesnika. S druge strane, sam pojam bola u leđima zapaljenskog karaktera možda nije dovoljno precizan za sve bolesnike. I treće, mnogi bolesnici sa SpA se “sažive” sa određenim intenzitetom bola koji smatraju “normalnim”. Ovakavi naši nalazi pokazuju da intenzitet bola u leđima ne oslikava uvek njegovu etiološku prirodu. Takođe, naši rezultati su na određeni način potvrdili zbog čega bol u leđima, ma koliko je značajan kriterijum, nije postao obavezan klasifikacioni kriterijum sa SpA (33), već samo jedan od mogućih kliničkih kriterijuma.

Rezultat koji smo dobili da su žene sa SpA statistički značajno jače bolele enteze nego muškarce sa SpA u skladu je sa istim zaključkom drugih autora o povezanost pola i jačine bola u entezama (46, 47, 257). Osim toga, naši rezultati su pokazali da je bol u entezama zapravo bio najveći kod bolesnika sa RA, bez obzira na njihov pol. Ovakav rezultat govori u prilog teorije o povezanosti i uslovljenosti zapaljenskog procesa zgloba i pripadajuće enteze, izazavanog proinformatornim citokinima i faktorima rasta, u okviru tzv. sinovijalno-entezalnog koncepta (71). Treba reći da je klinički teško precizno razlikovanje “čistog” entezitisa na polju istovremenog postojanja bolnog artritisa pripadajućeg zgloba.

Naši bolesnici sa RA imali su statistički značajno veći broj otečenih i osetljivih perifernih zglobova u odnosu na bolesnike sa SpA, MRE, AS i PsA što je u skladu sa

prirodom samog RA čiji je vodeći klinički kriterijum-artritis. Značajno veći broj otečenih i osetljivih zglobova kod bolesnika sa PsA u odnosu na bolesnike sa AS u skladu je sa kliničkim karakteristikama PsA, kao predominantnom perifernom formom SpA.

Sakroiliitis je nađen kod 82% bolesnika sa SpA, odnosno nađen je kod 97% bolesnika sa AS i 67% bolesnika sa PsA. Naši rezultati su u skladu sa autorima kod čijih je 97% bolesnika sa AS nađen sakroiliitis, kao što su ga našli i kod 64,4% bolesnika sa PsA (260-262).

Ono što je nas posebno interesovalo je eventualno postojanje statističke razlika u radiografski detektovanim strukturnim promenama na entezama između bolesnika sa SpA i bolesnika koji nemaju SpA. Naši rezultati pokazali su da samo bolesnici sa AS imaju statistički više nalaza entezofita i to jedino na entezi Ahilove tetive (66%) i to samo u odnosu na bolesnike sa PsA (26%,) i RA (4%,). Na osnovu naših rezultata učestalosti radiografskog nalaza entezofita na entezi Ahilove tetive ne može se reći da su entezofiti češći kod bolesnika sa AS ili PsA u odnosu na bolesnike sa MRE, niti kod bolesnika sa PsA u odnosu na bolesnike sa RA. Takav zaključak se odnosi na učestalost radiografski detektovanih entezofita i na ostalim ispitivanim entezama.

Pored toga nije bilo statistički značajne razlike ni u radiografski detektovanim erozijama na ispitivanim entezama između različitih grupa bolesnika. Razlog ovakvog nalaza je mali broj erozija koji je radiografski detektovan kod naših bolesnika. Kod samo jednog bolesnika sa AS nađena je erozija na entezi ZTEP, a kod samo četiri bolesnika sa AS nađena je erozija na entezi AT.

Naši rezultati su dalje, pokazali da je UZ u stanju da u istom procentu detektuje entezofite, ali i da višestruko, do čak 6 puta, češće detektuje erozije na entezama nego radiografija. Naše mišljenje je da je razlog toga sposobnost UZ da erozije otkrije u njihovoj početnoj fazi stvaranja, pre nego što postanu dovoljno velike da ih Rtg "vidi".

Na osnovu iznetih rezultata mogu se doneti dva zaključka. Prvi zaključak bi bio da se na osnovu radiografskog nalaza na entezama ne može postaviti dijagnoza zapaljenske ili nezapaljenske etiologije strukturnih entezitisnih promena.

Drugi zaključak bi bio da radiografija enteza nije neophodna vizuelizaciona tehnika za postavljanje dijagnoze entezitisa u SpA. Potvrdu ovog našeg mišljenja našli smo i kod drugih autora, koji su na osnovu svojih rezultata zaključili da pomoću

radiografije enteza na peti nije moguće napraviti razliku da li se radi o bolesniku sa AS, bolesniku sa PsA ili bolesniku sa RA (263, 264). Pored toga, s obzirom da se radiografski mogu videti samo posledice dugotrajnog entezitisa, radiografski nalaz pogotovu ima nisku senzitivnost za dijagnozu kratkotrajnih entezitisa.

Malo je radova koji se bave korisnošću primene radiografije za dijagnozu entezitisa. To je razlog zbog čega nema validiranih radiografskih skorova za entezitis (126).

Da bi istraživanje bilo “slepo” i za kliničko i za ultrazvučno ispitivanje bolesnika kada je u pitanju njihova osnovna bolest morali smo svim bolesnicima da damo da sami popune BASFI i BASDAI upitnike, bez obzira što su ovi upitnici dizajnirani samo za bolesnike sa AS. Rezultati su bili i neočekivani i zanimljivi za tumačenje.

Naime, BASFI (195) i BASDAI (197) vrednosti bile su statistički značajno veće kod bolesnika sa RA u odnosu na bolesnike sa AS. Nije bilo statističke razlike u vrednostima BASFI i BASDAI između bolesnika sa AS i bolesnika sa MRE.

Ovo se, po nama, može tumačiti, činjenicom da su ovi upitnici subjektivni i da odlikavaju trenutno mišljenje bolesnika o sopstvenom zdravstvenom stanju i funkcionalnim mogućnostima. Na to mišljenje mogu da utiču brojni drugi medicinski i nemedicinski razlozi. U literaturi je opisano da kod bolesnika sa AS nalaz perifernog artritisa značajno utiče na dobijanje visokih vrednosti BASDAI (265). U svetlu ovakvog tumačenja, uzimajući u obzir da su naši bolesnici sa RA imali nalaz perifernog artritisa značajno više nego druge grupe bolesnika, nalaz da su najveće vrednosti BASDAI i BASFI imali bolesnici sa RA ima svoje objašnjenje.

S druge strane, vrednosti BASMI (196), koji je procenjivao “slepi” reumatolog kliničar, bile su statistički značajno više kod bolesnika sa AS u odnosu na bolesnike sa MRE i RA.

Kada procenjuju aktivnost bolesti bolesnici i lekari često potpuno različite stvari opisuju kao bitne za bolesnikovo stanje (165). Rezultati našeg istraživanja govore u prilog tome da sa oprezom treba donositi procene o aktivnosti AS i funkcionalnoj sposobnosti bolesnika sa AS samo na osnovu subjektivnih upitnika, čak i onih opšte prihvaćenih kao što su BASFI i BASDAI. Za adekvatnu procenu aktivnosti i funkcionalne sposobnosti bolesnika sa AS neophodni su, po našem mišljenju, i testovi koji će se zasnivati na proceni lekara kao što je BASMI. To je vrlo važno kada se

odlučuje o načinu lečenja ovih bolesnika.

Entezitis detektovan pomoću ultrazvuka u našem istraživanju statistički značajno je bio najčešći na entezi AT i to ubedljivo najčešće kod bolesnika sa AS (72%), dok je kod bolesnika sa PsA i bolesnika sa MRE nađen u podjednakom procentu (44%), a kod bolesnika sa RA je bio najređi (23%).

Kod bolesnika sa SpA, kod skoro polovine bolesnika (46%) je nađen entezitis PF, najviše kod bolesnika sa PsA (48%), dok se kod bolesnika sa MRE javljao u nešto više od 1/3 bolesnika (36%) a kod RA kod približno 1/5 bolesnika (19%).

Kod bolesnika sa RA najzastupljeniji je entezitis ZTEP (38%), zatim entezitis TK (31%) i neznatno manje TGM (27%). Ovakav rezultat da su kod bolesnika sa RA bili najčešći entezitisi na laktu i kolenu, dakle na zglobovima koji su vrlo često zahvaćeni inflamatornim procesom, upućuje na opravdanost teorije o povezanosti i uslovljenosti inflamatornog procesa zgloba i “njegovih” enteza (71, 72). Nalaz entezitisa na entezi TGM u praktično 1/3 bolesnika sa RA, može se, takođe, objasniti istom teorijom. Naime u neposrednoj blizini enteze na velikom trohanteru nalazi se trohanterična burza koja takođe može biti zahvaćena inflamatornim procesom kod ovih bolesnika.

Zanimljiva je zastupljenost entezitisa nađenih na laktu kod pojedinih grupa bolesnika. Kod bolesnika sa AS potpuno je ista zastupljenost entezitisa na ZTEP, ZTFP I TT (18%). Kod bolesnika sa MRE slična je zastupljenost što se tiče ZTEP I ZTFP (12%), dok se entezitis TT javlja samo kod 4% bolesnika sa MRE.

Nejednaka distribucija učestalosti ZTEP, ZTFP I TT je kod bolesnika sa PsA (26%, 11%, 7%) i kod bolesnika sa RA (38%, 4%, 19%).

Entezitisne promene TGM imalo je skoro trećina bolesnika sa AS, PsA, SpA, MRE I RA (28%, 26%, 25%, 32%, 27%). Zbog svog položaja, enteza TGM nije uvek laka za evaluaciju, pogotovu kod gojaznih bolesnika, ali učestalost entezitisnih promena na njoj u našem istraživanju, negira opravdanje pojedinih autora da, zbog njenog položaja, izostave pripoj enteze na velikom trohanteru iz ultrazvučne analize enteza kod bolesnika sa SpA (144, 145, 147) .

Sa druge strane, uobičajeno je da su uvek u ultrazvučnim studijama zastupljeni entezitisi GLP I DLP. Međutim, naše istraživanje pokazalo je da su ti entezitisi upola ređe bili prisutni u odnosu na entezitis TGM. Entezitis na GLP nađen je kod 23%

bolesnika sa AS, kod 15%.bolesnika sa PsA, kod 6%, bolesnika sa MRE i kod 12% bolesnika sa RA. Entezitis DLP je nađen u još manjem procentu kod bolesnika sa AS, PsA, MRE i RA (13%, 16%, 0%, 4%).

Literaturni podaci o zastupljenosti entezitisa su, naravno, različiti kod različitih autora. U francuskom radu iz 2003. god. (125), u odnosu na rezultate našeg rada, kod SpA je nađena veća zastupljenost entezitisa PF (74%), GLP (59%) i TGM (44%), dok su kod bolesnika sa MRE i RA nađeni manji % zastupljenosti entezitisa na TGM (10%, 8%), KT (8%, 7%), ZTEP(2%, 3%) I ZTFP (4%, 0%), a veća % zastupljenost na GLP (17%, 32%).

Naredo i sar. (266) su recimo pronašli barem jedan od znakova entezitisa kod 91,4% bolesnika sa SpA, slično kao što su Kiris i sar. (267) pronašli neki od znakova entezitisa na entezi AT kod 96,6% bolesnika sa SpA. Aydin i sar. (268) našli su entezitis AT kod 83% bolesnika sa AS. Frediani i sar. (138) su, recimo, kod bolesnika sa PsA našli neznatno više entezitisa TK (45%) u odnosu na našu studiju (33%), ali značajno manje njihovih bolesnika sa RA (7,5%) imaju entezitis KT u odnosu na naše bolesnika sa RA (31%).

Zašto postoji veće ili manja razlika u zastupljenosti entezitisa detektovanog ultrazvukom kod bolesnika sa SpA, MRE ili RA kod pojedinih autora? Da li je to pitanje slučajnosti dobijenih pregledom bolesnika u nekom vremenskom trenutku koje je istraživanje obuhvatalo?

Po nama postoji više objašnjenja. Treba napomenuti, da se radi o radovima iz različitih vremenskih perioda. Period od 10 godina, možda ne izgleda značajno dug, ali tehnološki razvoj ultrazvučnih aparata tokom tog perioda bio je veoma veliki. Razvoj i upotreba novijih, visoko senzitivnih softwera kod ultrazvučnih aparata u značajnoj meri je poboljšalo detekciju patoloških promena. Pored toga, značajno je bio različit broj bolesnika sa SpA koji su bili obuhvaćeni u ovim studijama Njihov broj kretao se od 30 bolesnika (267) do 164 bolesnika (125).

Koliko je važno pitanje entezitisa kod bolesnika sa SpA govore i radovi autora koji su se bavili postojanjem subkliničkih entezitisa kod bolesnika sa SpA. O važnosti subkliničkog entezitisa govore i autori koji su ispitali bolesnike koji nisu imali, ili barem još nisu imali SpA, ali su imali neku od bolesti koje su često udružene sa postojanjem SpA – imali su psorijazu ili Kronovu bolest.

Naime, kod bolesnika sa SpA, koji nisu imali klinički nalaz entezitisa, barem jedan od ultrazvučnih znakova entezitisa nađen je kod čak 82,61% bolesnika sa SpA (259). Isti autor i sar. bavili su se i ispitivanjem subkliničkog entezitisa pomoću ultrazvuka kod bolesnika sa psorijazom koji nisu imali, ili kako smo već rekli, nisu još imali, psorijazni artritis (269). Barem jednu ultrazvučnu karakteristiku entezitisa našli su kod 32,9% bolesnika sa psorijazom. Nasuprot tome, kod kontrolne grupe ispitanika bez psorijaze, barem jednu ultrazvučnu karakteristiku entezitisa našli su samo kod njih 8,4% .

Nekoliko godina ranije Gisondi i sar. (270) objavili su da su pomoću ultrazvuka našli statistički značajno više nalaza povećane debljine enteza i nalaz entezofita kod bolesnika sa psorijazom, ali koji nisu imali PsA, u odnosu na kontrolnu grupu ostalih dermatoloških bolesnika koji nisu imali psorijazu.

Analizirajući rezultate kod bolesnika sa psorijazom koji nisu imali PsA, Naredo i sar. (271) su našli kod 62,6 % psorijaznih bolesnika prisustvo entezofita, dok su pozitivan PD nalaz enteza našli kod 7,4% bolesnika. Ove promene bile su najčešće na entezi AT. Psorijaza se pokazala, na osnovu rezultata ove studije, kao prediktivni faktor za nastajanje perifernih odlika psorijaznog artritisa.

Ispitujući entezitis pomoću ultrazvuka kod bolesnika sa Kronovom bolešću koji nemaju SpA, Bandinelli i sar., našli su barem jedan ultrazvučni znak entezitisa kod čak 92,6 % ispitanih bolesnika. Takav nalaz nađen je kod samo 5% zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Povećana debljina enteza na nekoj od ispitivanih enteza nađena je kod 81,5 % bolesnika, entezofiti kod 27,1%, a PD nalaz i erozije nađene su kod 16% bolesnika (272).

Debljina enteze AT je bila statistički češće prisutna kod bolesnika sa SpA (33%), tj. najčešća je bila prisutna kod bolesnika sa AS (41%), u odnosu na prisutnost iste karakteristike kod bolesnika sa MRE (8%) i RA (4%). Naši rezultati su u sredini dijapazona učestalosti opisanih u literaturi, gde je povećana debljina enteze AT nađena kod 20% do 87% bolesnika sa SpA (137, 266, 273-275).

Razlike u učestalosti nalaza povećane hipoechogenosti kod enteze AT statistički je bila značajna kod bolesnika sa SpA (33%) i posebno kod bolesnika sa AS (41%) u odnosu na bolesnike bez SpA (12%).

Entezofiti AT su bili statički značajno češći nalaz kod bolesnika sa SpA (45%), posebno kod bolesnika sa AS (64%), u odnosu na bolesnike sa RA (15%). Nije bilo statički značajne razlike u učestalosti entezofita Ahilove tetive kod bolesnika sa SpA i AS u odnosu na bolesnike sa MRE (40%). Rezultati koje smo dobili u skladu su za literaturnim podacima (263, 274, 276, 277), s tim da je Mc Gonagle (277) topografski i po veličini obradio pojavu entezofita posebno u ranom SpA i posebno u hroničnom SpA. Naši rezultati ukazuju da na osnovu ultrazvučnog nalaza entezofita na AT ne možemo odrediti prirodu entezitisa. Takođe, rezultat koji smo dobili da su entezofiti značajno češće nađeni kod bolesnika sa AS (64%) u odnosu na bolesnike sa PsA (26%) ukazuje na oprez u korišćenju termina aksijalni i periferni oblik SpA. Mnogo klinički sveobuhvatniji i tačniji, po našem mišljenju, bi bio izraz pre-dominantno aksijalni oblik SpA ili pre-dominantno periferni oblik SpA.

Pomoću PD signala u stanju smo da detektujemo postojanje patološke vaskularizacije enteze. Spor protok u ovim krvnim sudovima i njihova fragilnost su fiziološki činioci koji u značajnoj meri zahtevaju pažljivost pri pregledu enteza i otežavaju detekciju PD signala (278).

D' Agostino je svojom studijom iz 2003. god. (125) prva pokazala značaj pozitivnog PD nalaza kod entezitisa bolesnika sa SpA. Zaključak njene studije je da se pozitivan PD nalaz enteza može naći samo i isključivo kod bolesnika koji boluju od SpA i da je to specifičan ultrazvučni marker entezitisa za SpA.

Naime, u njenoj studiji je pozitivan PD nalaz zabeležen kod čak 81% bolesnika sa SpA, od toga najčešće je zabeležen na entezi AT. Pozitivan PD nalaz nije detektovan ni kod jednog bolesnika ni sa MRE ni sa RA (0%). Drugi autori su, takođe, najčešće detektovali PD signale na entezi AT (267). Opisano je da je pozitivan PD nalaz značajno češći na bolnoj peti (58%) nego na peti koja ne boli (279).

Važnost pozitivnog PD nalaza enteze AT može se videti kod postojanja subkliničkog entezitisa. Naime kod ovih bolesnika pozitivni PD nalazi enteze AT nađeni su kod 63% (125), odnosno kod 56,3 % bolesnika koji imaju SpA (274), tj. 9,4 % bolesnika sa AS (275). Značajni su i radovi u kojima su izneti rezultati PD nalaza na entezama bolesnika koji ne boluju od SpA, ali imaju neku od bolesti, koje su ponekad uvod u razvoj SpA, kao što su psorijaza, Kronova bolest ili recidivantni prednji uveitis (270-272, 280).

Naši rezultati pokazali su da se statistički značajno češće javlja pozitivan nalaz PD enteze AT kod bolesnika sa SpA (20%) i AS (26%) u odnosu na bolesnike bez SpA (1%). Nije, pri tom, primećena razlika u odnosu učestalosti javljanja PD nalaza bolesnika sa PsA (19%) u odnosu na jednog bolesnika sa MRE (4%) i jednog bolesnika sa RA (4%). Ovakav nalaz takođe govori u prilog nepostojanja čistih aksijalnih ili perifernih oblika SpA, već obično pre-dominantno aksijalnih ili pre-dominantno perifernih oblika SpA.

Kod naših bolesnika erozije na entezi AT su bile retko viđene. Erozije na inserciji AT nađene su kod 15% bolesnika sa AS, kod 11%, bolesnika sa PsA, dok erozije nisu zabeležene ni kod jednog bolesnika sa MRE (0%) i samo kod 1 bolesnika sa RA (4%). To je zapravo bio glavni razlog zbog čega, uprkos tome što se erozije javljaju 15 puta, tj. 4 puta češće kod AS u odnosu na druge dve grupe bolesnika, ipak ne javlja statistička značajnost razlike između ovih grupa bolesnika. Vrlo slične rezultate detektovanih erozija na entezi AT (12,85%) objavili su Balint i sar. (118), kao i Genc i sar. (139) koji su erozije enteze AT našli kod 11,1% bolesnika sa AS i kod 6,25% bolesnika sa RA. Korejski autori su kod bolesnika koji su imali i klinički i ultrazvučni nalaz entezitisa našli erozije kod 12,4% bolesnika, ali su zato kod bolesnika bez kliničkog nalaza entezitisa koji su pri tom imali ultrazvučni nalaz entezitisa, našli erozije enteze AT kod čak 37,5% bolesnika (274).

Samo u jednom radu smo našli da je opisan nalaz erozije enteze AT kod bolesnika sa RA procentualno duplo više (12%) nego kod bolesnika sa PsA (5%) (263). Poredivši ultrazvučne nalaze između bolesnika sa PsA i bolesnika sa RA, kod 77 bolesnika sa PsA erozije su nađene kod 6,3%, dok su kod 26 bolesnika sa RA erozije nađene kod 1,4% bolesnika. (281).

Entezitis plantarne fascije, koji je ispitan pomoću MR, definisan postojanjem subbalkanealnog edema i nalaza entezofita, zabeležen je kod 29% bolesnika sa SpA i kod 27% bolesnika sa MRE (128). Ultrazvučno ispitivanje postojanja subkliničkog entezitisa PF kod bolesnika koji imaju rani PsA i kontrolne grupe zdravih ispitanika, pokazalo je da su od svih ultrazvučnih znakova za entezitis na PF, nađeni samo entezofiti i erozije. Nije bilo statistički značajne razlike u ovim promenama između bolesnika sa ranim PsA i zdravih ispitanika (282).

Međutim, u drugoj studiji kod 30 bolesnika koji su imali mehanički uslovljen plantarni fasciitis jedino detektovane ultrazvučne promene bile su zadebljanje i povećanje hipoehogenosti plantarne fascije (139).

Kod 44 bolesnika sa SpA entezitis PF opisan je kod 34,9 % bolesnika. (283). Kod 60 bolesnika sa AS, nalaz povećane debljine enteze plantarne fascije autori su našli kod 30% bolesnika, povećanu hipoehogenost enteze PF kod samo 9 % bolesnika, entezofite kod 75,8 % bolesnika, PD nalaz kod 1,3 % i erozije kod 15% bolesnika (284).

U poređenju sa našim nalazima njihovi bolesnici imaju češće entezofite, skoro isti procenat erozija, a ređi nalaz hipoehogenosti i PD nalaza. Objasnjenje ređeg nalaza hipoehogenosti i PD nalaza može se naći u činjenici da entezitis nije bio uključujući kriterijum za njihovu studiju, već samo postojanje dijagnoze AS. Samo u radu Falsetija iz 2003. (263) su nađene češće erozije kod bolesnika sa RA (6%) nego kod bolesnika sa SpA, tačnije sa PsA (1%).

Ultrazvučni nalaz entezitisa na GLP I DLP kod naših bolesnika je bio redak. Najčešće je viđen kod bolesnika sa AS, a najređe kod bolesnika sa MRE. Osim toga, nije bilo nijednog ultrazvučnog znaka entezitisa koja bi se statistički češće nalazio kod jedne grupe bolesnika u odnosu na drugu grupu bolesnika. Literaturni podaci o promenama na ovim entezama su veoma retki (125, 266) i bez detaljnog opisa nađenih promena.

U radu koji se bavio samo ultrazvučnim promenama na entezi tetive kvadricepa (138) nađeno je da su 45% od ukupno ispitanih bolesnika sa PsA imali neki od ultrazvučnih znakova entezitisa tetive kvadricepsa. Prisustvo zadebljanja enteze tetive kvadricepsa, hipoehogenost i entezofiti nađeni su kod 50% bolesnika sa PsA koji su imali ultrazvučne promene, dok erozije nisu nađene kod ovih bolesnika. U istoj studiji je nađeno da je ove znake imalo samo 7,5% od ukupno ispitanih RA bolesnika. Od 7,5% bolesnika sa RA koji su imali ultrazvučne promene, zadebljanje enteze i hipoehogenost enteze su nađene kod 67% bolesnika sa RA, dok kod njih nije bilo ni entezofita ni erozija (138).

U našoj studiji povećanu debljinu enteze i hipoehogenost enteze TK naši bolesnici su imali ređe u odnosu na iznete rezultate Frediani i sar. (138), dok smo mi, za razliku od njih, našli procentualno veći broj entezofita kod bolesnika sa MRE i RA, kao veći procenat erozija kod bolesnika sa PsA (11%), ali i kod bolesnika sa RA (4%).

Pozitivan PD nalaz retko se nalazi na ovoj entezi i u našoj i u drugim studijama (259), s tim da kada smo ga našli, isti smo našli samo kod bolesnika sa SpA.

Rad Fredianiya i sar. (138) značajan je, pre svega, jer su autori uočili da entezitis tetive kvadricepsa može biti jedina zapaljenske promena na kolenima kod bolesnika sa PsA, dok kod bolesnika sa RA nije nađen nijedan slučaj izolovanog entezitisa TK, bez istovremeno prisutnog sinovitisa kolena.(138).

Ispitujući kod bolesnika sa SpA, MRE i RA entezitis m. gluteusa med. i m.gluteusa min. pomoću UZ-a i MR-e, Ramirez i sar. (285) zaključili su da nema statistički značajne razlike između bolesnika sa SpA, MRE i RA, ni pri UZ-om ni pri MR-om pregledu. Ako se ne računa burzitis kao perientezalna struktura kod koje je nađena statistički značajna razlika između njihovih bolesnika, jedini ultrazvučni znak entezitisa koji je bio statistički različit su erozije, i to između bolesnika sa MRE (66,7%) i bolesnika sa SpA (38,2%). Niko od ispitanih bolesnika nije imao pozitivan PD nalaz u navedenoj studiji. Izuzev povećane debljine enteze TGM koja je bila retka, naši rezultati su vrlo slični sa radom italijanske grupe autora iz 2011 i 2012. godine (259, 275). Neke od znakova entezitisa TGM našli smo kod četvrtine do trećine bolesnika svih grupa. Kod naših bolesnika sa PsA našli smo manje ultrazvučnih znakova entezitisa TGM nego što su to našli u svom radu D'Agostino i sar. (125).

Prvi put su patološke promene na entezama zgloba lakta detaljno ispitane u ovom istraživanju, iako su ove enteze u setu skoro svih ultrazvučnih skorova za entezitis (125, 144, 145).

Ono što je važno u našem istraživanju su rezultati koji su pokazali da ultrazvučni znaci entezitisa PF, KT, PPT, DPT, TGM, ZTE, ZTF i TT ne pokazuju statistički značajnu razliku u učestalosti javljanja između bolesnika sa SpA, MRE i RA.

U ovom istraživanju pokazano je da se češće javljaju obostrano ultrazvučne promene na entezi AT kod bolesnika sa SpA (55%) u odnosu na bolesnike sa RA (23%), ali da nisu češće u odnosu na bolesnike sa MRE (36%). Obostrane ultrazvučne promena na entezi AT kod bolesnika sa AS (74%) statistički se češće javljaju u odnosu na bolesnika sa PsA (41%), MRE (36%) i RA (23%).

Jedino gde se kod bolesnika sa RA javlja češće obostrani entezitis jeste ZTEP (27%) u odnosu na entezitis ZTEP kod bolesnika sa MRE (8%), SpA (9%), AS (5%) i PsA (15%), ali ta razlika nije statistički značajna. Ovakav rezultat opet možemo

posmatrati u svetlu pomenute “sinovijalno-entezalne” teorije o uslovljenost inflamatornog procesa zgloba i okolne enteze (71).

Ni kod jedne druge enteze, izuzev navedene enteze AT, se obostrani ultrazvučni entezitis ne javlja značajno češće ako poredimo različite grupe bolesnika.

U našoj studiji je nađeno da je samo na entezi AT statistički značajno češće bilo istovremeno prisutno više ultrazvučnih znakova entezitisa kod bolesnika sa SpA (40%), i to posebno kod bolesnika sa AS (48%) u odnosu na takav nalaz nađen kod samo 8% bolesnika sa RA. Statistička razlika u odnosu na bolesnike sa MRE (16%) nije bila značajna. Na ostalim entezama nije bilo razlike u istovremenom prisustvu više od jednog ultrazvučnog znaka entezitisa između grupa bolesnika. Po našem saznanju, nije bilo sličnih ispitivanja u drugim studijama.

Deo našeg istraživanja koji se bavio postojanjem istovremenog nalaza svake ultrazvučne karakteristike entezitisa na dve i više enteza, pokazao je da nalaz povećane debljine enteze koji se istovremeno nalazi na dve i više enteza statistički češće postoji kod bolesnika sa SpA, AS i PsA u odnosu na bolesnike bez SpA.

Pozitivan PD nalaz na jednoj entezi, od svih ispitanih enteza, statistički je češći kod bolesnika sa SpA, gde se javlja kod skoro četvrtine bolesnika (22%), u odnosu na bolesnike sa MRE i bolesnike sa RA kod kojih je veoma retko nađen (4%). Takođe, i istovremeni pozitivan PD nalaz na dve i više enteze statistički značajno više se nalazi kod bolesnika sa SpA, posebno bolesnika sa AS (16%) u odnosu na bolesnike bez SpA kod kojih takav nalaz nije ni bio prisutan.

Pored toga, istovremeni nalaz erozije na jednoj entezi, ali i na dve i više enteze od svih ispitanih enteza statistički smo češće našli kod bolesnika sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA.

Naši rezultati su potvrdili značaj ultrazvuka da detektuje i inflamatorne i strukturne promene kod entezitisa (286).

Naši rezultati su, takođe, ukazali na ogromnu pojedinačnu važnost pozitivnog PD nalaza i erozija, pogotovo na entezi Ahilove tetive. Ovi ultrazvučni znaci entezitisa pokazali su se kao jedini koji se statistički češće nalaze kod bolesnika koji imaju SpA u odnosu na bolesnike koji nemaju SpA.

Posebno treba izdvojiti važnost pozitivnog PD nalaza, jer predstavlja marker inflamatornog procesa. Detekcija PD signala kao ranog znaka inflamatornog entezitisa,

pre pojave, erozije kao znaka hroničnog inflamatornog entezitisa je cilj kome treba da težimo.

Reumatolozi, specijalisti fizikalne medicine i rehabilitacije, ortopedi i lekari opšte prakse imaju zajednički izazov da razlikuju bolesnike sa reumatskim od bolesnika sa nereumatskim bolestima koji imaju slične kliničke odlike. Dijagnozi entezitisa i SpA se kasno postavlja upravo zbog nespecificnosti njihovih simptoma. ASAS grupa, se razvila set kriterijuma za klasifikaciju bolesnike sa SpA (33, 34). Kod bolesnika sa aksijalnim SpA dominantna klinička odlika je bol u leđima, dok je kod perifernog SpA dominantna klinička odlika artritis, entezitis ili daktilis. Međutim, svaka od ovih kliničkih odlika se može naći kod obe podgrupe SpA.

Na osnovu rezultata iz našeg istraživanja, ali i zaključaka drugih autora (279) očigledno je da nije dovoljno samo uraditi ultrazvučni pregled jedne po jedne enteze kod bolesnika sa SpA.

Potrebno je standardizovati ultrazvučni pregled entezitisa koristeći odgovarajući entezitisni skor. Cilj svakog ultrazvučnog entezitisnog skora bio je i jeste da unapredi procenu entezitisa.

Međutim, nijedan postojeći ultrazvučni entezitisni skor (118, 125, 144, 145) ne pravi razliku između bolesnika koji imaju entezitis u okviru SpA, od bolesnika koji imaju entezitis, a nemaju SpA.

Primarni cilj zbog koga smo kreirali globalni ultrazvučni entezitisni skor- BUSES bio je da pomoću njega omogućimo da se napravi razlika između bolesnike koji imaju entezitis i SpA od bolesnika koji imaju entezitis, ali nemaju SpA.

Zbog toga je bilo neophodno da prvi korak u kreiranju BUSES-a bude određivanje da li svaki ultrazvučni znak entezitisa ima istu prediktivnu vrednost za dijagnozu SpA. Logistički regresioni model korišćen je da predvidi da li bolesnik ima SpA na osnovu ultrazvučnih znakova entezitisa koji su prisutni (287). Vrlo je važno istaći da je prediktivna vrednost svakog ultrazvučnog znaka entezitisa bila ista u svakoj grupi enteza, tj da nije zavisila od broja ili kompozicije ispitivanih enteza u pojedinačnoj grupi enteza.

Ovakav rezultat ukazuje na značajnu mogućnost primene BUSES u kliničkim ispitivanjima koja mogu biti koncipirana na ispitivanju različitih enteza. Naime, dosadašnji ultrazvučni entezitisni skorovi svoje vrednosti su bazirali samo na osnovu

ispitivanja određenih enteza (144, 145). Ne može se znati da li bi njihovi rezultati bili drugačiji da su ispitivali neke druge enteze.

Postoji nekoliko važnih razlika BUSES-a u odnosu na druge ultrazvučne entezitisne skorove:

(1) BUSES ne definiše nalaz povećane debljine enteze izražene u mm, već nalaz povećane debljine enteze upotrebljava kada postoji razlika u debljini enteze u odnosu na debljinu tela tetive. Razlog ovakvog našeg stava leži u tome što nema dovoljno jakih dokazi koji su nedvosmisleno utvrdili koliki je normalan dijametar enteza u zdravoj populaciji;

(2) BUSES definiše hipoehogenost kao znak entezitisa samo kada je hipoehogenost udružena sa gubitkom normalne fibrilarne strukture enteze. Nalaz postojanja izolovane hipoehogenosti, zbog moguće subjektivnosti ultrasonografiste, smatramo da se ne može uzeti kao siguran ultrazvučni znak entezitisa (118, 125, 244). S druge strane, gubitak normalne fibrilarne strukture enteze može se naći i kod enteza normalne ehogenosti. Takav nalaz može da predstavlja početni znak mukoidne degeneracije ili fokalne rupture enteze (133, 288, 289);

(3) BUSES, za razliku od MASEI (145), boduje samo prisustvo entezofita, nezavisno od veličine entezofita. Mišljenja smo da je veoma teško precizno semikvantitativno odrediti veličinu entezofita a da to bude, pri tom, uporedivo među različitim ultrasonografistima;

(4) BUSES nije uključio nalaze na okolnim burzama, kao neki drugi skorovi (118, 144, 145) jer su, po nama, burze perientezalne strukture;

(5) Na osnovu našeg saznanja ovo je prvi put da se u jednom skor u koriste definicije ultrazvučnih karakteristika entezitisa u skladu sa najnovijim preporukama konsenzusa stručnjaka (244).

Prema OMERACT-ovom filteru, svaki test, odnosno skor da bi se mogao primeniti u kliničkom istraživanju ili kliničkoj praksi treba da zadovolji kriterijum istinitosti, tj. relevantnosti, treba da poseduje diskriminacionu sposobnost i treba da bude lako izvodljiv (243). Da bi neki test, tj. skor bio nepristrastan, tj. relevantan, tj. istinit, mora da dokaže da je valjan. U literaturi terminološki izraz za valjanost je-validnost. Postoje nekoliko tipova validnosti (face validity, content validity, construct validity, criterion validity). Test ima dobru diskriminacionu moć ukoliko je u stanju da

pronađe razlike između posmatranih pojava koje su predmet ispitivanja, bilo za klasifikaciju posmatrane pojave ili za njihovu prognozu, ili pak, da je u stanju da meri promene u vremenu.

Diskriminaciona moć testa dokazuje se njegovom pouzdanošću ili osetljivošću da izmeri promene u vremenu. Test se smatra lako izvodljivim, tj. primenljivim ukoliko ne zahteva previše vremena, lako ga je tumačiti i nije skup (243).

Za dijagnozu entezitisa ne postoji zlatni standard. Jedini postupak koji bi nedvosmisleno potvrdio dijagnozu entezitisa i bio tzv. zlatni standard je biopsija enteze. Međutim, takav postupak ne zadovoljava etičke kriterijume i kao takav se ne koristi. To je razlog zbog čega, danas, nijedna vizuelizaciona metoda koja ispituje entezitis ne može da zadovolji klasičnu definiciju za postizanje tzv. criterion validnosti.

BUSES je svoju, tzv. face i content validnost, potvrdio time što obuhvata različite aspekte ultrazvučno detektovanog entezitisa. Naime, BUSES obuhvata detekciju i ranih, inflamatornih i kasnih, strukturnih ultrazvučnih karakteristika entezitisa u koje spadaju: povećana debljina, hipoehogenost, prisustvo entezofitija, nalaz PD signala i erozija. Još jedan aspekt tzv. face validnosti BUSES je dokazao izborom različitih grupa enteza koje su ispitane. Naime, u dosadašnjim skorovima autori su ispitivali delimično različite enteze (118, 125, 144, 145). Međutim, nijedna od ovih studija nije jasno pokazala zašto je njen izbor enteza koji treba pregledati kod bolesnika sa SpA bolji u odnosu na drugačiji izbor enteza.

Nedostatak konsenzusa o tome koje bi enteze optimalno trebalo pregledati pomoću ultrazvuka kod bolesnika sa SpA utiče na primenu ultrazvuka u ispitivanju enteze u kliničkim studijama, ali i u evaluaciji bolesnika sa SpA (290). To je bio razlog zbog čega smo formirali pet različitih grupa enteza i na taj način odredili koje grupe enteza treba obavezno pregledati kod bolesnika sa SpA (ili suspektnim SpA). Grupe enteza smo formirali uzimajući u obzir najčešće zahvaćene enteze kod bolesnika sa SpA, postojeće ultrazvučne entezitisne skorova i preporuke stručnjaka u ovoj oblasti.

Construct validnost testa postiže se određivanjem postojanja korelacije u proceni neke pojave dobijenoj pomoću nekoliko skala, tj. testova koji mere istu pojavu. To je, takođe, teško ostvarivo kod "merjenja" entezitisa.

Naime, nijedna od metoda kojom se entezitis ispituje ne meri u potpunosti iste karakteristike. Kliničkim pregledom, koji nije, kao što smo već rekli, dovoljno

specifičan za entezitis, meri se bol, osetljivost ili otok na mestu insercije. Radiografski nalaz “meri” samo hronične, strukturne promene (entezofite i erozije), ali ne i akutne, zapaljenske promene enteza. Nalaz MR, kao i ultrazvučni nalaz, može da “meri” i zapaljenske i strukturne promene enteza. Međutim, zbog morfološke građe enteze, MR ne može lako i pouzdano da “meri” akutne promene enteze, zbog čega ima nisku specifičnosti za entezitis (109, 105, 128). Zbog toga se MR ne koristi, praktično, nikada za ovu svrhu (131). Laboratorijski parametri zapaljenja ne “mere” stepen zapaljenja samo na entezama. Upitnici koji “mere” globalnu procenu bolesnika o aktivnosti bolesti, u ovom slučaju, SpA, imaju samo nekoliko pitanja koja se direktno ili indirektno odnose na postojanje entezitisa. Zapravo, nedostatak više mernih instrumenata koje bi ispitali, svako na svoj način, iste promene kod entezitisa, razlog su nemogućnosti adekvatnih korelacionih veza između njih, odnosno nemogućnost postojanja dovoljne tzv. construct validnosti nekog testa za entezitis.

U literaturi postoje samo nekoliko radova o korelaciji GUESS-a, pri čemu je, bez obzira, na različitost studija, nađeno da GUESS ne koreliše sa bolom, kliničkim nalazom ili kliničkim indeksom, kao ni sa laboratorijskim parametrima zapaljenja (139, 270, 283, 291). Autori koji su ispitali sa čime koreliše PD nalaz imali su kontradiktorne rezultate. Jedni su našli korelaciju PD nalaza sa bolom (267), dok drugi takvu korelaciju nisu našli (291).

Naši rezultati su pokazali da BUSES koreliše slabo sa dužinom trajanja bolesti, kliničkim nalazom, sa vrednostima BASFI (195), BASMI (196), ASDAS-SE i ASDAS-CRP (236), ali da ne koreliše sa godinama starosti, ne koreliše sa bolom, sa vrednostima SE, CRP i BASDAI (197). Tumačenje zbog čega BUSES koreliše, makar, i slabo, sa pojedinim parametrima, a sa drugima ne koreliše je vrlo inspirativno.

Naime, uočava se da različiti parametri koji govore o težini bolesti, tj. aktivnosti i entezitisa i SpA, bilo da opisuju akutnost promena (klinički nalaz, oba tipa ASDAS-a) ili promene koje se vremenom dogode (dužina trajanja bolesti) ili opisiju smanjenje funkcionalne sposobnosti bolesnika (BASFI i BASMI) korelišu sa vrednostima BUSES-a. Interesantno je pitanje zašto BUSES koreliše sa BASFI (195), a ne sa BASDAI (197). Naše objašnjenje ovakvog nalaza odnosi se na broj pitanja na čiji odgovor može uticati i postojanje entezitisa. Takav broj pitanjaj je veći kod BASFI-ja (pitanja 3, 4, 6, 7, 9, 10) u odnosu na BASDAI pitanja (3,4).

Kada je u pitanju korelacija PD nalaza na svim entezama u našoj studiji nije nađena korelacija sa bolom, kao što nije nađena ni kod gore navedenog autora (291), ali u našoj studiji je nađena korelacija PD nalaza sa kliničkim nalazom entezitisa, kao i sa vrednostima SE, oba tipa ASDAS, BASMI, BASFI, BASDAI. Ovo nam zapravo govori da je PD zaista ultrazvučni parametar inflamacije kod entezitisa, jer koreliše sa nalazima koji ukazuju na veću aktivnost SpA.

Bez obzira što ne postoje uslovi da neki test za entezitis zadovolji klasične kriterijume za postizanje tzv. construct validnosti, u izvesnoj meri, s obzirom na postignuto slaganje i korelaciju (makar i slabu) sa mernim instrumentima s kojima delimično opisuje istu promenu- entezitis, BUSES ima osobine za ovu vrstu validnosti.

Diskriminacionu moć BUSES-a ispitali smo dvostruko u našem istraživanju. Kreiranje ultrazvučnog entezitiskog skora sa ciljem da klasifikuje bolesnike sa entezitisom koji imaju SpA od bolesnika koji nemaju SpA podrazumeva da takav skor, ima visoku specifičnost. Specifičnost testa govori o proporciji bolesnika koji nemaju neku bolest ako je test negativan. Visokom specifičnošću testa izražava se želja da se smanji broj lažno pozitivnih bolesnika.

Zbog toga je izabrano da cutt-off vrednost BUSES-a, za klasifikaciju bolesnika sa SpA, bude najmanja vrednost BUSES-a koja ima specifičnost od najmanje 90 %. Razlog zbog koga smo se odlučili za ovaj pristup je namera da se “uhvati” i klasifikuje koliko god je više moguće bolesnika sa entezitisom koji imaju SpA za kliničke studije. Uobičajeno je da, ukoliko neki test ima visoku specifičnost, zbog obrnuto proporcionalne međusobne veze, takav test ima nisku senzitivnost.

Senzitivnost testa predstavlja proporciju bolesnika koji imaju neku bolest kada je test pozitivan (292-294). Objašnjenje za nisku senzitivnost BUSES-a delimično se može objasniti umerenom aktivnom bolešću naših bolesnika sa AS. Naime, srednja vrednost njihovog BASDAI iznosila je 3,97 (2,85).

Senzitivnost testa obično raste sa većom aktivnošću bolesti. Razlika između senzitivnosti BUSES-a i MASEI-a (senzitivnost 83,3%, specifičnost 82,8%) (145) može se objasniti na sledeći način:

(1) naša studija obuhvatila je značajno veći broj bolesnika.

(2) u našoj studiji bolesnici su imali kraće trajanje SpA nego u pomenutoj španskoj studiji (145);

(3) kontrolnu grupu kod MASEI (145), činile su zdrave osobe, te je logično bilo očekivati da senzitivnost testa bude velika. U našoj studiji kontrolnu grupu činili su isključivo bolesnici sa entezitisom.

U ovom trenutku, ne postoji nijedan klinički, laboratorijski niti vizuelizacioni nalaz koji sam, pojedinačno, ima visoku senzitivnost za SpA (295). Naš cilj, stoga, nije bio ultrazvučni entezitisni skor koji bi imao visoku senzitivnost, već koji bi imao visoku specifičnost.

Rezultat koji smo dobili da nema statistički značajne razlike u specifičnosti BUSES-a za SpA između grupa enteza ukazuje da visoka specifičnost BUSES za graničnu vrednost ≥ 7 dozvoljava kliničaru da sa velikom sigurnošću klasifikuje bolesnike sa entezitisom koji imaju SpA, nezavisno od broja ili kompozicije izabranih enteza za ispitivanje.

Pored toga, visoka specifičnost BUSES-a za sve grupe enteza ukazuje na mogućnost njegove primene u kliničkim studijama za obe podgrupe SpA, aksijalni i periferni SpA.

S obzirom da je specifičnost BUSES-a visoka u svim grupama enteza, postavilo se pitanje-koje enteze bi trebalo pregledati u optimalnom ultrazvučnom standardizovanom protokolu kod SpA.

Po našem mišljenju, prvi korak trebao bi da bude određivanje BUSES vrednosti na entezama peta. Ovakav postupak je u skladu sa kliničkim izborom entezitisa peta kao delom svih dosadašnjih klasifikacionih kriterijuma za SpA (25, 26, 33, 34). Pristupačnost enteza peta je dodatni razlog za ovakav prvi korak u ultrazvučnom pregledu enteza bolesnika sa SpA. Ukoliko bi, nakon pregleda enteza peta, vrednost BUSES-a bila ≥ 7 , ne bi bilo neophodno nastaviti dalje ispitivanje.

Međutim, ukoliko bi, nakon pregleda enteza peta, vrednost BUSES-a bila < 7 , drugi korak trebao da bude dodatno ispitivanje preostalih 12 enteza ispitanih u našoj studiji. Našu preporuku baziramo na rezultatima našeg istraživanja o nepostojanju statističkih razlika češćeg nalaza entezitisa između ostalih 12 enteza, na činjenicama da bilo koja enteza može biti zahvaćena inflamatornim procesom, kao i na činjenici da entezitis može da bude i subklinički nalaz koji se jedino može detektovati pomoću ultrazvuka (ili nalaza magnetne rezonance) (128, 296, 297).

Pored ovog aspekta diskriminacione sposobnosti da klasifikuje bolesnike sa entezitisom u grupu bolesnika koji imaju SpA i u grupu bolesnika koji nemaju SpA, BUSES je pokazao da ima i drugi aspekt diskriminacione sposobnost-osetljivost da registruje promene kroz vreme. Ovo je vrlo važna osobina BUSES-a, koja mu može omogućiti primenu u kliničkim studijama i praćenju bolesnika sa SpA. Naime, naše istraživanje je pokazalo da je BUSES u stanju da registruje promene entezitisa u kratkim vremenskim periodima, kakvim se smatraju periodi između naših vizita.

Ovakav nalaz može imati potencijalno veliki značaj u studijama koje se budu bavile efektima terapijskih protokola kod bolesnika sa SpA. Dosadašnji ultrazvučni skorovi nisu dokazali svoje diskriminacione sposobnosti za bolesnike sa SpA u odnosu na bolesnike bez SpA. Upravo zbog nedostatka odgovarajućeg skora, značajem ultrazvučnog nalaza u praćenju entezitisa kod bolesnika sa SpA do sada se bavilo veoma malo autora (266, 268, 298).

Pouzdanost BUSES-a zasniva se na postojanju odličnog slaganja koje je nađeno između dvoje iskusnih "slepih" ultrasonografista (ICC blizu 1) tokom celog perioda istraživanja. U studijama u kojima su prikazani rezultati iz ove oblasti, pokazano je vrlo dobro slaganje između iskusnih ultrasonografista svuda u svetu (141, 266, 267, 278, 280).

Mišljenja smo da je kod izvođenja ultrazvučnog pregleda svake strukture, ali posebno enteze, zbog njihovog malog dijametra, veoma važno iskustvo koje se stiče velikim brojem prethodno urađenih ultrazvučnih pregleda.

Izvodljivost BUSES-a pokazala se kao odlična. BUSES ima veoma jasne definicije svake svoje komponente, nije bio težak za tumačenje. Nisu bila potrebna dodatna finansijska sredstva u ultrazvučnom kabinetu. Vreme potrebno za njegovo izvođenje, po našem mišljenju, sasvim je prihvatljivo i za bolesnika i za lekara ultrasonografistu.

Na kraju, treba istaći da se ultrazvuk dokazao kao neophodna vizuelizaciona metoda u evaluaciji entezitisa kod bolesnika sa SpA. Međutim, neophodno je razvijati različite aspekte primene ultrazvuka kod bolesnika sa SpA. Pre nekoliko godina postavljeni su najvažniji ciljevi u ovoj oblasti (146, 147) :

- Precizna defincija entezitsa
- Izbor enteza koje treba pregledati kod bolesnika sa SpA

- Razvoj ultrazvučnog entezitiskog skora sa cut-off vrednostima koji se mogu koristiti za dijagnozu SpA

- Ispitivanje senzitivnosti ultrazvuka da registruje promene kod entezitisa u longitudinalnim studijama

- Razvoj i dokazivanje dijagnostičke i prognostičke vrednosti PD nalaza kod ranih i suspektnih SpA u longitudinalnim multi-centričnim studijama

Ovo istraživanje je, po našem mišljenju, dalo neke od važnih odgovora na ciljeve koji su postavljeni pred stručnu javnost koja se bavi primenom ultrazvuka u spondiloartritisu.

6. ZAKLJUČCI

1. Ultrazvučni znaci povećane debljina enteze, prisustvo hipoehogenosti enteze i nalaza PD signala od svih ispitanih enteza, samo na entezi Ahilove tetive, statistički su značajno češće prisutni kod bolesnika koji imaju SpA, posebno kod bolesnika koji imaju AS, u odnosu na bolesnika koji nemaju SpA.
2. Ultrazvučni nalaz PD signala i erozija su jedini ultrazvučni znaci entezitisa čije je prisustvo na više enteza istovremeno statistički značajno češće kod bolesnika koji imaju SpA u odnosu na bolesnike koji nemaju SpA.
3. Ukupan nalaz PD signala na entezama pozitivno koreliše sa vrednostima veće aktivnosti SpA što ukazuje da PD nalaz predstavlja ultrazvučni znak inflamacije enteze i da je njegova detekcija, posebno kod bolesnika sa suspektnim SpA, vrlo značajna za ranu dijagnozu inflamatornog entezitisa.
4. Ultrazvuk ranije detektuje erozije na entezi od radiografija što je značajno za ranije postavljanje dijagnoze inflamatornog entezitisa.
5. Za razlikovanje bolesnika sa entezitisom koji imaju SpA od bolesnika sa entezitisom koji nemaju SpA, nije bilo dovoljno uraditi ultrazvučni pregled jedne po jedne enteze, već je bilo potrebno kreirati novi skor- Beogradski Ultrazvučni Entezitisni Skor (BUSES) kojim bi se standardizovao ultrazvučni pregled enteza.

6. BUSES je validan, diskriminaciono moćan, pouzdan i lako izvodljiv globalni ultrazvučni entezitisni skor.
7. Vrlo visoka specifičnost BUSES-a za dijagnozu SpA sa graničnom vrednošću ≥ 7 omogućava kliničaru da sa velikom sigurnošću bolesnike sa entezitisom klasifikuje u grupu bolesnika koji imaju SpA i grupu bolesnika koji nemaju SpA.
8. Vrlo visoka specifičnost BUSES-a za dijagnozu SpA ne zavisi od izbora ispitivanih enteza što ukazuje na mogućnost primene BUSES-a u kliničkim ispitivanjima koja mogu biti koncipirana na ispitivanju različitih enteza.
9. BUSES je u stanju da registruje promene kod entezitisa tokom vremena što ukazuje na mogućnost njegove primene u kliničkim ispitivanjima koja se bave ispitivanjem efekta novih lekova na entezitise kod bolesnika koji imaju SpA.
10. Primena BUSES-a ima potencijalno veliku važnost za ranije postavljanje definitivne dijagnoze SpA, posebno kod bolesnika koji imaju entezitis kao jedini simptom SpA u dugom vremenskom periodu.

7. LITERATURA

1. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. A brief history of musculoskeletal ultrasound: from bats and ships to babies and hips. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (7): 931-933
2. Kang T, Horton I, Emery P, Wakefield RJ. Value of Ultrasound in Rheumatologic Diseases. *J Korean Med Sci* 2013; 28 (4): 497-507
3. van Holsbeeck MT, Introcasio JH. *Musculoskeletal ultrasound*. 2 ed. Mosby, A division of Harcourt Health Sciences, St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 2001: p 1-21
4. Skrobanja B. Fizika ultrazvuka i aparata za dijagnostiku pomoću ultrazvuka. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A., gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 3-12
5. Adašević S. Karakteristije ultrazvučne slike, artefakti i mogućnost korekcije. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A., gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 13-15
6. Ristović M. Ultrazvučne sonde, tipovi I trend razvoja. U: *Ultrazvuk u medicini*. Marković A, gl. ured. Elit Media, Beograd, 2001, p 17-21
7. Terslev L, von der Recke P, Torp-Pederson S, Koenig MJ, Bliddal H. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 49-53
8. Thiele R. Doppler ultrasonography in rheumatology: adding color to the picture. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 8-10
9. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1107-1116
10. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 2958-2967

11. Torp-Pederson ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power Doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 143-149
12. Balint PV, Mandl P, Kane D. "All that glistens is not gold"--separating artefacts from true Doppler signals in rheumatological ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 141-142
13. Jansson T, Persson HW, Lindström K. Movement artefact suppression in blood perfusion measurements using a multi-frequency technique. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28 (1): 69-79
14. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 357 (9262): 1056–1057
15. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (7): 829–838
16. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19 (3): 467–85
17. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53 (5): 343-364
18. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondyloarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine* 2012; 79 (6): 534-535
19. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2127-2137
20. Zorab PA. The Historical and Prehistorical Background of Ankylosing Spondylitis. *Proc R Soc Med.* 1961; 54 (5): 415–420
21. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis.* 1962; 13: 291-292
22. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative) accepted by the American Rheumatism Association. *Bull Rheum Dis* 1964; 14: 339-340

23. Benett PH., Burch TA. Population studies of the rheumatic diseases. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968, p. 456–457
24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondyloarthritis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27 (4): 361-368
25. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critère diagnostique des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990; 57 (2): 85-89
26. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (10): 1218-1230
27. Kidd B, Cawley M. Delay in diagnosis of spondylarthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 (3): 230-232
28. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10 years of follow-up. *J Rheumatol* 1988; 15 (7): 1109-1114
29. Olivieri I, Pasero G. Longstanding isolated juvenile onset HLA-B27 associated peripheral enthesitis. *J Rheumatol* 1992; 19 (1): 164-165
30. Olivieri I, Salvaran iC, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13 (4): 280-284
31. Ward M. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (1): 223-231
32. Wendling D. Ankylosing spondylitis without radiological sacroiliitis: a (re)current problem. *Joint Bone Spine* 2006; 73 (6): 584–586
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (6): 777–783

34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al.. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011, 70 (1): 25–31
35. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (7): 1257–1263
36. van der Heijde D, Machado P, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Hsu B, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (3): 369–373
37. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at 8 years. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (11): 3413–3418
38. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (8): 1369–1374
39. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (1): 56–60
40. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (8): 2665–2673

41. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 6–16
42. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (10): 1431-1435
43. Braun J, Marthias B, Remingler G, Eggens U, rudwaleit M, Distler A, Sieper L. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (1): 58-67
44. Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12 (4): 695-715
45. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol* 1988; 15 (9): 1407- 1409
46. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (4): 687–695
47. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland: a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (3): 333–340
48. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (4): 650-657
49. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (5): 871-881
50. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rhum* 1993; 22 (5): 319-334
51. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7 (4): 263-269

52. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38 (3): 441-476
53. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42 (2): 123–127
54. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (9): 1305–1309
55. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (9): 1243–1246
56. Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, Letourneur F, Izac B, Said-Nahal R et al. Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet* 2009; 5 (6): e1000528
57. Pointon JJ, Harvey D, Karaderi T, Appleton LH, Farrar C, Stone MA, et al. Elucidating the chromosome 9 association with AS; CARD9 is a candidate gene. *Genes Immun* 2010; 11 (6): 490–496
58. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993; 342 (8872): 646–650
59. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, et al. CD8 $\alpha\beta$ T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol* 2003; 170 (2): 1099–1105
60. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7): 1977–1984

61. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol* 2004; 173 (3): 1699–1710
62. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (11): 3586–3595
63. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22 (2): 126–132.;
64. Merino E, Galocha B, Vazquez MN, Lopez de Castro JA. Disparate folding and stability of the ankylosing spondylitis-associated HLA-B*1403 and B*2705 proteins. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3693–3704
65. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanović S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163 (3): 6665–6670
66. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002; 277 (26): 23459–23468
67. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, et al. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol* 2005; 175 (4): 2438–2448
68. Smith JA, Turner MJ, DeLay ML, Klenk EI, Sowders DP, Colbert RA, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response are linked to synergistic IFN- β induction via X-box binding protein 1. *Eur J Immunol* 2008; 38 (5): 1194–1203
69. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (9): 2633–2643

70. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor α blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of Toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (7): 2146–2158
71. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a synovioentheseal complex and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (8): 2482–2491
72. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3 (8): e297
73. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of antitumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 186–195
74. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (12): 3898–3909
75. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (4): 529–536
76. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, Burgos-Vargas R, Chou CT, Doan T, et al; International Genetics of Ankylosing Spondylitis. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (9): 1305–1309
77. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2010; 184 (7): 3336–3340
78. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17T 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 (3): R95

79. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. IL-17 positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (1): 99–109
80. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor α blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (9): 2942–2953
81. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D. The abundant synovial expression of the ANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (3): 718–729
82. Vandooren B, Cantaert T, ter Borg M, Noordenbos T, Kuhlman R, Gerlag D, et al. Tumor necrosis factor α drives cadherin 11 expression in rheumatoid inflammation. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 3051–3062
83. Vandooren B, Yeremenko N, Noordenbos T, Bras J, Tak PP, Baeten D. Mediators of structural remodeling in peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (12): 3534–3545
84. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (3): 649–656
85. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (5): R104
86. Maksymowich WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (1): 93–102
87. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005; 115 (6): 1571–1579

88. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (2): 221
89. Girschick HJ, Guilherme L, Inman RD, Latsch K, Rihl M, Sherer Y, et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (48): S12–S17
90. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 57–70
91. Mladenović V. Spondiloartritis (Spondiloartropatije). 1. izdanje. Beograd: Institut za reumatologiju, Beograd, 2008. p: 9-240
92. Miron SD, Khan MA, Wiesen EJ, Kushner I, Bellon EM. The value of quantitative sacroiliac scintigraphy in detection of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 1983; 2 (4): 407–414
93. Goei The HS, Lemmens AJ, Goedhard G, Lokkerbol H, Rahmy A, Steven MM, et al. Radiological and scintigraphic findings in patients with a clinical history of chronic inflammatory back pain. *Skeletal Radiol* 1985; 14 (4): 243–248
94. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2622–2632
95. van der Heijde D, Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the assessment in ankylosing spondylitis working group and OMERACT. *J Rheumatol* 2005; 32 (10): 2048–2049
96. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. 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 (5): 1646–1652

97. Creemers MCW, Franssen MJAM, 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 (1): 127-129
98. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI).; A new validated approach disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (12): 2263-2270
99. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000; 27 (12): 2866-2872
100. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (7): 1039–1045
101. Braun J, GolderW, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumol* 2002; 20 (6 suppl 28): S178–184
102. Baraliakos X, Davis J, TsujiW, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1216–1223
103. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004, 6 (2): 102–109
104. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 985-994
105. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001; 199 (pt5): 503-526
106. McGonagle D, Marzo-Otrega H, Benjamin M, Emery P. Report on the second international enthesitis workshop. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4): 896-905

107. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "entheses organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (10): 3306–3313
108. Canoso JJ. The premiere entheses. *J Rheumatol* 1998; 25 (7): 1254-1256
109. McGonagle D. Imaging the joint and entheses: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): ii 58-60
110. Benjamin M, McGonagle D. The entheses organ concept and its relevance to spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 57–70
111. Balint PV, D'Agostino MA. Spondyloarthritis: a journey within and around the joint. *Rheumatology* 2012; 51 (7): vii 13–17
112. McGonagle D, Kham MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Entesitis in spondyloarthropathy. *Cur Opin Rheumatol* 1999; 11 (4): 244-250
113. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369 (9570): 1379-1390
114. Resnick D, Niwayama G. Entesites and enthesopathy. Anatomical, pathological and radiological correlation. *Radiology* 1983; 146 (1): 1-9
115. Watt I. Basic differential diagnosis of arthritis. *Eur Radiol* 1997; 7 (3): 344–351
116. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al., on behalf of REGISPONSER working group. First signs and symptoms of spondyloarthritis: data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (4): 404–440
117. 117.Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (6): 598–603
118. 118.Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Diseases* 2002; 61 (10): 905–910

119. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 (3): 197–202
120. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (2): 127–132
121. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, Feletar M, Inman RI, Hitchon C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol* 2004; 31 (6): 1126–1131
122. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359 (9313): 1187–1193
123. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (5): 686–691
124. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12 (4): 665–681
125. D’Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (2): 523–533
126. D’Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Clin Rheumatol* 2006; 20 (3): 473–486
127. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O’Connor P & Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (9): 2112–2117
128. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O’Connor P, Gibbon W, Pease C, Reece R, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (2): 489–493

129. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 774-778
130. Erdem CZ, Sarikaya S, Erdem LO, Ozdolop SGundagdu S. MR imaging features of foot involvement in ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2005; 53 (1): 110-119
131. Eshed I, Bollow M, McGonagle D, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (12): 1553-1559
132. Lehtinen A, Taavitsainen M, Leirisalo-Repo M. Sonographic analysis of enthesopathy in the lower extremities of patients with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12 (2): 143-148
133. Gibbon W, Long G. Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia). *Skeletal Radiol* 1999; 28 (1): 21-26
134. Grassi W, Fillipucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (5): 969-976
135. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32 (12): 2485-2487
136. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (2): 155-63
137. Balint PV, Sturrock RD. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (12): 931-933
138. Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21 (4): 294-298
139. Genc H, Cakit BD, Tuncbilek I, Erdem HR. Ultrasonographic evaluation of tendons and enthesal sites in rheumatoid arthritis: comparison with ankylosing spondylitis and healthy subjects. *Clin Rheumatol* 2005; 24 (3): 272-277

140. Fournie B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, Zabraniecki L, Jouan A, Vincent V, et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73 (5): 527–531
141. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007 ; 9 (6): R119
142. D’Agostino MA Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24 (4): 375–379
143. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, Unal O, Sayarlioglu M. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *Am J Roentgenol* 1999, 173 (3): 677–680
144. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, Gonzalez-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sanchez-Pernaute OA. Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis.. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1015–1019
145. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (2): 169.174
146. D’Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24 (2010) 693–700
147. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force: status and perspectives. *J Rheumatol* 2011; 38 (9): 2063–2067
148. Dougados M, D’Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (6): 598–603
149. Brockbank J, Stein M, Schentag C, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 188-190

150. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis. Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (3): 717–727
151. Hill Gaston JS , Lillicrap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice and Res Clin Rheumatol* 2003; 17 (2): 219-239
152. Zeidler H, Kuipers J, Kohler L. Chlamydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16 (4): 380-392
153. Leirisalo M, Skylv G, Kousa M , Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissilä M, et al. Followup study on patients with Reiter’s disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982; 25 (3): 249-259
154. Mapstone R, Woodrow JC. HLA-B27 and acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1975; 59 (9): 270-275
155. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist’s view. *Arch Intern Med* 1989; 149 (5): 1173-1176
156. Rothova A, van Venedaal WG, Linssen A, Glasius E, Kijlstra A, de Jong PT. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103 (2): 137-145
157. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1989; 16 (6): 792-796
158. Moller P, Vintje O, Olsen EG. HLA-B27, sacroiliitis and peripheral arthropathy in acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol* 1980; 9 (4): 234- 236
159. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Godoy F, Morado C et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol* 2000; 27 (9): 2198-2202
160. Lindr R, Hoffmann A, Bruner R. Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis.. *J Rheumol* 2004; 31 (11): 2226-2229.
161. Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthritis: More than meets the eye. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(9):59

162. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, Martin TM, Evans DM, Leo P, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2015 ; 67 (1): 140-151
163. Khan MA, Haroon M, Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthritis: more than meets the eye. *Curr Rheumatol Rep* 2015 17 (9): 536
164. Gran JT, Husby G, Hordvick M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44 (6): 359-367
165. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2001; 61 (3): 318-18
166. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (6): 789–795
167. Özgöçmen S, Gödekmerdan A, Özkurt-Zengin F. Acute phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007; 74 (3): 249–253
168. Pasero G, Marson P. The antiquity of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (4): 351-353
169. Blumberg BS, Bunim JJ, Calcines E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism tentative. *Arthritis Rheum* 1964; 7: 93-97
170. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3 (1):55-78
171. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Related Conditions*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979, p. 645
172. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. In: Calin A, ed. *Spondyloarthropathies*. Orlando, Florida: Grune and Stratton; 1984, p. 151-185.

173. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62 (238): 127-141
174. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (6): 1080-108
175. Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66 (10): 446-456
176. Gorter S, van der Heijde DM, van der Linden S, Houben H, Rethans JJ, Scherpier AJ, et al. Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (3): 219–224
177. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Attenu M, Gisonni P, Iervolino S, et al. Early psoriatic arthritis:the clinical spectrum. *J Rheumatol* 2008; 35 (1): 137-141
178. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (2): ii 3-8
179. Alebiosu CO, Raimi TH Badru AI, Amore OO, Ogunkoya JO, Odusan O. Reiter's syndrome--a case report and review of literature. *Afr Health Sci* 2004; 4 (2): 136-138
180. Kuipers JG, Zeidler H, Kohler L. How does Chlamydia cause arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29 (3): 613-629
181. Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R, , Möttönen T, Lahesmaa R, Probst P, et al. Persistence of yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (5): 855-862
182. Cox CJ, Kempell KE, Gaston JS. Investigation of infectious agents associated with arthritis by reverse transcription PCR of bacterial rRNA. *Arthritis Res Ther* 2003; 5 (1): R1-8
183. Prakash S, Bansal R, Rajagopalan P, Malaviya AN. Immunological studies in seronegative spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 1983, 22 (3): 146-150
184. Burns TM: Undifferentiated spondyloarthropathy. In *Spondyloarthropathies*. Edited by Calin A. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1984: 253-264

185. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001, 20 (3): 201-206
186. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, Rivas-Ruiz R, Chavez J, Pacheco-Tena C, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006, 65 (5): 642-646
187. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010, 37 (6): 1195-1199
188. Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46 (8): 1309-1315
189. Chou CT, Lin KC, Wei JC, Tsai WC, Ho HH, Hwang CM, et al. Study of undifferentiated spondyloarthropathy among first-degree relatives of ankylosing spondylitis probands. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44 (5): 662-665
190. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas JC. From retrospective analysis of patients with undifferentiated spondyloarthritis (SpA) to analysis of prospective cohorts and detection of axial and peripheral SpA. *J Rheumatol* 2010, 37 (6): 1091-1095
191. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997 ; 24 (11): 2225-2229
192. van der Heijde D, van der Linden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol* 1999; 26 (4): 945-947

193. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS working group. Assessments in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26 (4): 951–954
194. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clin Rheumatol* 2006; 20 (3): 521-537
195. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994; 21 (12): 2281–2285
196. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. . Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994; 21 (9): 1694–1698
197. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21 (12): 2286–2291
198. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Amor B. Evaluation of a functional index for patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17 (9): 1254–1255
199. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997; 24 (11): 2225-2229
200. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (5): 423 – 432
201. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of

- ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 (4) : 442 – 452
202. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, Feldtkeller E, Braun J; PARE/EULAR patient initiative group. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 (9): 1381-1386
203. Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (6): 782-788
204. D' Angelo S, Padula A, Nigro A, Cantini F, Matucci-Cerinic M, Modena V, et al. Italian evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the 3E Initiative in Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26 (6): 1005-1011
205. Braun J , van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 896-904
206. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (6): 999-1004
207. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (4): 639-647
208. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (2): 234-240
209. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of

- treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (5): 1324-1331
210. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (3): 340-345
211. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (4): 946-954
212. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al.; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (6): 922-929
213. Braun J, Rudwaleit M, Kary S, Kron M, Wong RL, Kupper H. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (8): 578-589
214. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, 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* 2008; 58 (11): 3402-3412
215. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (7): 1981-1991
216. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al.; ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (9): 1218-1221
217. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27 positive patients with magnetic resonance

- imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (4): 946-954
218. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (3): R117
219. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (8): 1430-1435
220. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (6): 905-908
221. Braun J , Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M ,et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (9): 817-824
222. Braun J , Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (3): 316-320
223. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infl iximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fi fty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55 (5): 812-816
224. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (6): 897-900
225. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (11): 1726-1727

226. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (11):1787-1788
227. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (5): 1290-1297
228. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (8): 1388-1396
229. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (3): 315–324
230. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2569–2581
231. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher L, Ford DK, et al. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24 (6): 844–849
232. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37 (4): 378–381
233. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94 (2): 149–158

234. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011; 63 (11): S240–S252
235. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988; 18 (4): 1007–1019
236. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (1): 18-24
237. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (12): 1811-1818
238. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D for Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 47-53
239. Machado P, Landewé R, van der Heijde D. Endorsement of the definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): results from the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) 10 conference. *J Rheumatol* 2011; 38 (7): 1502-1506
240. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van der Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20 (3): 579-581
241. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-

- joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (1): 44-48
242. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (7): 641-649
 243. Boers M, Brooks P, Strand VC, Tugwell P. The OMERACT Filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol* 1998; 25 (2): 198-199
 244. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P et al. Defining Enthesitis in Spondyloarthritis by Ultrasound: Results of a Delphi Process and of a Reliability Reading Exercise. *Arthritis Care Res* 2014 ; 66 (5): 741–748
 245. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T (2005). ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 21: 3940-3941;
 246. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M (2011) pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12: 77;
 247. Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P (2012) irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. R package version 0.84;
 248. Kohl, M (2013) MKmisc: Miscellaneous functions from M. Kohl. R package version 0.96;
 249. Krueger T, Braun M (2013) CVST: Fast Cross-Validation via Sequential Testing. R package version 0.2-1;
 250. Harrell, FE (2014) rms: Regression Modeling Strategies. R package version 4.2-0
 251. David A. Freedman (2009). *Statistical Models: Theory and Practice*. Cambridge University Press. p. 128)
 252. Gross J, Ligges U.(2015).UTC: Tests for Normality. R package version 1.0-3
 253. Wakefield R, D’Agostino M, Iagnocco A, Fillipucci E, Backhaus M, Scheel AK, at al. The OMERACT Ultrasound group: Status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007; 34 (4): 848-851
 254. Mandl P, Navarro- Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D’Agostino MA, Baraliakos X et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical

- practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (7): 1327-1339
255. Dagfinrud H, Mengshoel AM, Hagen KB, Loge JH, Kvien TK. Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (12): 1605–1610
256. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (5) :633–638
257. Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (2): 293–297
258. Gisoni P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, Girolomoni G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (1): 26-30
259. Gutierrez M, Luccioli F, Salaffi F, Bartoloni E, Bertolazzi C, Bini V, et al. Ultrasound revealing subclinical enthesopathy at the greater trochanter level in patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31 (3): 463–468
260. Braun J, Sieper J and Bollow M. Imaging of Sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2000; 19 (1): 51–57
261. Sadek HA, Abdel-Nasser AM, El-Amaw TA, Hassan SZ. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (4): 488–498;
262. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014; 5 (4): 537-543
263. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, Acciai C, Baldi F, Filippou G, et al. Sonographic study of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Scand J Rheum* 2003; 32 (4): 229–234
264. Helliwell PS, Porter G; CASPAR study group. Sensitivity and specificity of plain radiographic features of peripheral enthesopathy at major sites in psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol* 2007; 36 (11): 1061–1066

265. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (2): 154–159
266. Naredo E, Batlle-Gualda E, Garcia-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities. *J Rheumatol* 2010; 37 (10): 2110-2117
267. Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol* 2006; 35 (7): 522–528
268. Aydin SZ, Karadag O, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF-alpha antagonist therapy: an ultrasound study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (3): 578-582
269. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40 (5): 407-412
270. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, Girolomoni G. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (1): 26-30
271. Naredo E, Moller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (10): 1838-1848
272. Bandinelli F, Milla M, Genise S, Giovannini L, Bagnoli S, Candelieri A, et al. Ultrasound discloses enthesal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (7): 1275-1279

273. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003; 30 (4): 774-778
274. Li CA, Kim HO, Lee SY, Lee SI. Assessment of Achilles enthesitis in the spondyloarthropathies by colour Doppler energy ultrasound in the context of the 'enthesitis organ'. *Scand J Rheumatol* 2010; 39 (2): 141–147
275. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno Antongiulio, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (11): 2080-2086
276. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Nørregaard J, Terslev L, Østergaard M. Power Doppler ultrasonography of painful Achilles tendons and entheses in patients with and without spondyloarthropathy-a comparison with clinical examination and contrast-enhanced MRI. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (3): 301–308
277. McGonagle D, Wakefield RJ, Lyn Tan A, D'Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in Achilles tendon enthesitis implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (9): 2694–2699
278. D' Agostino MA, Aegerter P, Jousse-Joulin S, Chary-Valckenaere I, Lecoq B, Gaudin P, et al. How to evaluate and improve the reliability of Power Doppler ultrasonography for assessing enthesitis in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (1): 61–69
279. Feydy A, Lavie-Brion MC, Gossec L, Lavie F, Guerini H, Nguyen C, et al. Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondylarthritis with and without heel pain and in controls. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (4): 498-503
280. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, Madero R, Ferreira A, Hidalgo HV, et al. Entesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7): 1985-90

281. Iagnocco A, Spadaro A, Marchesoni A, Cauli A, De Lucia O, Gabba A, et al. Power Doppler ultrasonographic evaluation of enthesitis in psoriatic arthritis. A multi-center study. *Joint Bone Spine* 2012; 79 (3) : 324–325
282. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EMA, Wakefield RH, Emery P, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with Power Doppler ultrasound. *Arthritis Care Res* 2012 ; 64 (10): 1617–1621
283. Borman P, Koparal S, Babaoğlu S, Bodur H. Ultrasound detection of enthesal insertions in the foot of patients with spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (3): 373-377
284. Hamdia W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed S, Ghannouchi MM, Kaffel D, Ladeb MF, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (3): 270–274
285. Ramirez J, Pomes I, Sobrino-Guijarro B, Pomes J, Sanmarti R, Canete JD. Ultrasound evaluation of greater trochanter pain syndrome in patients with spondyloarthritis: Are there any specific features? *Rheumatol Int* 2014; 34 (7): 947–952
286. Riente L, Carli L, Delle Sedie A. Ultrasound imaging in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (80): S26-33
287. David A. Freedman (2009). *Statistical Models: Theory and Practice*. Cambridge University Press. p. 128.)
288. Martinoli C, Derchi LE, Pastorini C, Bertolletto M, Sivestri E. Analysis of echostructure of tendon with US. *Radiology*. 1993; 186 (3): 839-843
289. Falsetti P, Acciai C, Lenzi L, Frediani B. Ultrasound of enthesopathy in reumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2009; 19 (2): 103-113
290. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA; OMERACT Ultrasound Task Force. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther* 2011, 13 (6): R188
291. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, Bartoli F, Collaku L, Candelieri A, et al. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31 (2): 219-224

292. Hunder GG. The use and misuse of classification and diagnostic criteria for complex diseases (editorial). *Ann Intern Med* 1998; 129 (5): 417–418
293. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop* 2011; 2 (12): 107-115
294. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res* 2015; 67 (7): 891–889
295. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (8): 1483-1487
296. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (4): 694–700
297. Ruta S, Gutierrez M, Pena C, Garcia M, Arturi A, Filippucci E, et al. Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study. *J Clin Rheumatol* 2011; 17 (1): 18–22
298. Wang CH, Feng Y, Ren Z, Yang X, Jia JF, Rong MY, Li XY, Wu ZB. Performance of ultrasound to monitor Achilles enthesitis in patients with ankylosing spondylitis during TNF-a antagonist therapy. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (6): 1073-1078

SPISAK SKRAĆENICA

UZ - Muskuloskeletni ultrazvuk

Hz - Hertz

PD - Power Doppler

PRF - Pulse Repetition Frequency

SpA - Spondiloartritis

AS - Ankilozirajući spondilitis

PsA - Psorijazni artritis

ReA - Reaktivni artritis

nSpA - nediferentovani spondiloartritis

RA - Reumatoidni artritis

HLA - Human Leukocyte Antigen

ESSG - European Spondyloarthropathy Study Group

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society

MR - Magnetna rezonansa

Rtg - Rentgen (nalaz)

SI - Sakroilijačni (zglobovi)

GESPIC - German Spondyloarthritis Inception Cohort

IBD - Interstinalne bolesti digestivnog trakta

NSAIL - Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

CRP - C-reaktivni protein

CASPAR - Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

RF- Reumatoidni faktor

ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ERAP - Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase

IL - Interleukin

ILR - Interleukin receptor

TNF - Tumor Necrosis Factor

TNFSF - Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily

TRADD - Tumor necrosis factor receptor type -associated DEATH domain protein

ANTXR - Anthrax Toxin Receptor

CARD - Caspase recruitment domain-containing protein

CD - Cluster of Differentiation
NK - Natural Killer
KIR3DL2 - Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2
UPR - Unfolded Protein Response
BMP - Bone Morphogenetic Proteins
LS - Lumbosakralna kičma
mSASSS - modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
BASRI - Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index
AsspiMRI - Ankylosing Spondylitis spine MRI
CT - Computerized Tomography
FC - Fibrokartilaginozne (čelije)
CF - Kalcifikovano fibrokartilaginozno (tkivo)
EF - Entezalni fibrokartilaginozni (deo enteze)
SF - Sezamoidni fibrokartilaginozni (deo eneteze)
PF - Periostalni fibrokartilaginozni (deo eneteze)
RB - Retrokalkanearna burza
GE - Gornji ekstremiteti
DE - Donji ekstremiteti
MEI - Mander Enthesitis Index
MASSES - Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score
SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) stvoren je indeks
BEI- Berlin Enthesitis Index
LEI - Leeds Enthesitis Index
OMERACT - Outcome Measures in Rheumatology
GUESS - Glasgow Enthesitis Scoring System
SEI - Sonographic Enthesitis Index
MASEI - Madrid Sonographic Enthesitis Index
BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
VAS - Vizuelna analogna skala
NMR - Numerical Rating Scale
BASMI - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

DFI - Dougados Functional Index
FQ-BASDAI- Fatigue Question Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BML- Bolest modifikujući lekovi
ACR - American College of Rheumatology
EULAR - European League Against Rheumatism
MRE - Mechanical Related Enthesitis
BMI - Body Mass Index
AT - Ahilova tetiva
PF - Plantarna fascija
GLP - Gornji pripoj ligamenta patele
DLP - Donji pripoj ligamenta patele
TK - Tetiva kvadricepsa
TGM - Tetiva glutealnih mišića
VT - Veliki trohanter
ZTEP - Zajednička tetiva ekstenzora podlaktice
LE - Lateralni epikondil
ZTFP - Zajednička tetiva fleksora podlaktice
ME - Medijalni epikondil
TT - Tetiva tricepsa
O - Olekranon
SE - Sedimentacija eritrocita
ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
DAS - Disease Activity Score
BUSES - Belgrade UltraSound Enthesitis Score
SD - Standardna devijacija
ANOVA - Analysis of variance
ROC - Receiver operating characteristic
ICC - Intra-class correlation coefficient
p- mera statističke značajnosti
Leu - Leukociti
Tr -Trombociti
Er - Eritrociti
Hb - Hemoglobin

BIOGRAFIJA

Mr sci. med. dr Sanja Milutinović rođena je 17.12.1966. godine u Kruševcu. Medicinski fakultet upisala je školske 1985/1986, a diplomirala školske 1990/1991. godine sa srednjom ocenom 9,25.

Specijalizaciju iz fizikalne medicine i rehabilitacije započela je 1993. godine. a specijalistički ispit je položila 1997. godine sa odličnom ocenom.

Od 2000. godine je zaposlena u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Magistarsku tezu i subspecijalistički rad iz reumatologija odbranila je 2003. godine.

Školu iz ultrazvučne dijagnostike štitne žlezde, abdomena, mekih tkiva i zglobova završila je 2003. godine. u Vojno medicinskoj akademiji.

Kao stipendista Evropskog udruženja za borbu protiv reumatizma 2006. godine provela je 6 meseci na usavršavanju iz oblasti ultrazvučne dijagnostike kod bolesnika sa spondiloartritisom, u bolnici Ambroise Pare u Parizu, kod prof. dr Maria Antoaneta D'Agostino.

Kao član OMERACT grupe za ultrazvuk 2007. godine učestvovala je i bila koautor u radu ove grupe na utvrđivanju statusa i budućih razvojnih smernica u oblasti ultrazvuka u reumatologiji, a 2009. godine na utvrđivanju pouzdanosti ultrazvuka u detekciji bolesti ramena kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Predavač je na kursovima ultrazvuka za osnovni i napredni nivo u organizaciji Udruženja reumatologa Srbije.

Autor je i koautor u 41. stručnom radu, od čega su dva rada objavljena in extensio u časopisima u Medline bazi, a četiri rada su objavljena in extensio u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka koji su do sada 119 puta citirani.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: **SANJA MILUTINOVIĆ**

broj upisa _____

Izjavljujem

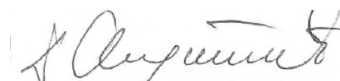
da je doktorska disertacija pod naslovom:

**„ZNAČAJ POWER DOPPLER ULTRAZVUČNOG PREGLEDA ZA
DIJAGNOZU PERIFERNIH ENTEZITISA KOD BOLESNIKA SA
SPONDILOARTRITISIMA”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 30.11.2015



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada


Ime i prezime autora **SANJA MILUTINOVIĆ**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „ **ZNAČAJ POWER DOPPLER ULTRAZVUČNOG PREGLEDA ZA
DIJAGNOZU PERIFERNIH ENTEZITISA KOD BOLESNIKA SA
SPONDILOARTRITISIMA**”

Mentor : Prof. dr Nemanja Damjanov

Potpisani _____


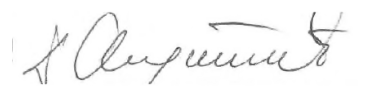
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.11.2015



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„ZNAČAJ POWER DOPPLER ULTRAZVUČNOG PREGLEDA ZA DIJAGNOZU PERIFERNIH ENTEZITISA KOD BOLESNIKA SA SPONDILOARTRITISIMA” koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 30.11.2015