

ESPAAS

Eylül 2022 Sayı: 09

Romatolojide kısa bir okuma arası

Aksiyal Spondiloartropati Patogenezi

Prof. Dr. Adem Küçük

Ankilozan Spondilitte Klinik Bulgular

Uzm. Dr. Hande Ece Öz

Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi

Prof. Dr. Mustafa Gür

Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

Aksiyel Spondiloartrit Tedavisinde Egzersiz ve Fizik Tedavi Önerileri

Doç. Dr. Pınar Akpınar

Prof. Dr. İlknur Aktaş

Spondiloartritlerde Sakroiliak Eklem Enjeksiyonları

Uzm. Dr. Arzu Atıcı

Prof. Dr. İlknur Aktaş

Ankilozan Spondilitte Örnek Vakalar

Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş Kimyon



ROMATOLOJİYE KÜÇÜK BİR ESPAS

Novartis, romatoloji alanındaki yeniliklere ve bilgi kaynaklarına öncülük etmeye devam ediyor. Üç romatoloji hekimiyle ve zaman zaman misafir yazarlarıyla birlikte romatoloji alanındaki yeni gelişmeler ve romatolojik hastalıklardaki önemli anahtar noktalar ESPAS dergisiyle gündeme getiriliyor. ESPAS üç ayda bir yeni sayısıyla masanızdaki yerini alıyor. ESPAS ile bir ara verin, romatolojinin bugününe ve geleceğine birlikte bakalım.

Editör: Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: FCBHEALTH REAKTÖR

Yayın tarihi: Eylül 2022

Bu derginin her türlü yayın hakları saklıdır. Telif hakları yasası uyarınca içerik kısmen veya tamamen basılamaz, kopyalanamaz veya başka teknikte çoğaltılamaz.

Dergideki bilgilerin uygulanması hastanın tedavisini üstlenen hekimin mesleki sorumluluğuna bırakılmıştır. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir.

Dergide T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım için onaylanmamış veya izin verilmemiş endikasyon verileri bulunabilir. Bu bilgi, ruhsatlı ürün bilgilerinde bulunmayan herhangi bir endikasyon, dozaj veya diğer iddiaların tanıtılmasını veya önerilmesini amaçlamamaktadır.

Herhangi bir ürünü reçete etmeden önce, her zaman onaylı Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız.

Novartis, bireysel hasta tedavi önerileri yapamaz. Tedavi kararı, ilgili fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra durum bazında tedavi eden doktor tarafından verilmek zorundadır.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

İÇİNDEKİLER:

- 4** Aksiyal Spondiloartropati Patogenezi
Prof. Dr. Adem Küçük
- 10** Ankilozan Spondilit Klinik Bulgular
Uzm. Dr. Hande Ece Öz
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık
- 16** Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi
Prof. Dr. Mustafa Gür
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 24** Aksiyel Spondiloartrit Tedavisinde
Egzersiz ve Fizik Tedavi Önerileri
Doç. Dr. Pınar Akpınar
Prof. Dr. İlknur Aktaş
- 32** Spondilartritlerde Sakroiliak Eklem
Enjeksiyonları
Uzm. Dr. Arzu Atıcı
Prof. Dr. İlknur Aktaş
- 40** Ankilozan Spondilitte Örnek Vakalar
Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş Kimyon

Editörden

Herkese Merhabalar

Spondiloartropati grubu hastalıklarla ilgili olarak yaptığımız projenin son adımı olan Ankilozan Spondilit sayısına hoş geldiniz. Kesinlikle spondiloartropati grubu hastalıklar adına ne kadar yazılsa sonunu getiremeyiz, ancak temel bütün konuları patogeneze den tedaviye işlemeye çalıştık. Yakında çıkacak olan kitapta tüm konuları bir arada bulabilirsiniz. Ankilozan spondilite hem romatoloji hem de fizik tedavi perspektifinden bakmaya çalıştık. Umarım verdiğiniz kısa okuma arasında okuyacaklarınız faydalı olacaktır. Yeni sayılarımızda romatolojinin pratik konularına değinmek istiyoruz ve sizleri ESPAS yeni sayısı ile baş başa bırakıyoruz.

İyi okumalar...

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Aksiyal Spondiloartropati Patogenezi

Seronegatif spondiloartrit kavramı romatoid faktör negatifliğinde omurganın inflamatuvar eklem hastalığı şeklinde ilk olarak 1974 yılında tanımlanmıştır.¹ Önceden spondiloartropati olarak adlandırılan spondiloartritler (SpA) günümüzde ankilozan spondilit (AS), nonradyografik aksiyal SpA (nr-akSpA), undiferansiye SpA, reaktif artrit, psoriasis ve İnflamatuvar bağırsak hastalığına sekonder gelişen artritler ile geniş bir hastalık yelpazesini kapsayan çatı bir terim olarak kullanılmaktadır. Bu çatı altındaki klinik tabloları birbirleri ile bağlantılı kılan iki nokta ise bu hastalıkların insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) ile olan ilişkileri ve benzer inflamatuvar semptomatolojileridir. Periferik eklemlerde asimetrik, genellikle oligoartrit, sakroileit, spondilit, entezit, daktilit ve üveit hastalık grubunda karakteristik İnflamatuvar semptomatolojiyi oluşturmaktadır. Klinik tanı kriterlerini karşılamayan, ancak semptomatik bir grup spondiloartrit hastası

ise undiferansiye spondiloartrit tanısı altında değerlendirilmektedir. İleriki yıllarda Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) tarafından tutulan eklem yerine göre geliştirilen sınıflama kriterleri ile spondiloartritler aksiyal ve periferik olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilmeye başlanmıştır.^{2,3} Aksiyal spondiloartrit sakroiliak eklemden konvansiyonel radyografik görüntülemeye yapısal hasarın (erozyon, skleroz, yeni kemik yapılar; radyografik hastalık) gösterilebildiği durumlarda ankilozan spondilit, radyografik hastalığın gösterilemediği durumlarda ise nonradyografik spondiloartrit terimi ile ifade edilmektedir.⁴

Bağırsağın mukozal bariyerlerindeki kusurlar, spondiloartritin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Normalde doğal mikrobiyom, konaktan bir bağırsak epitel bariyeri ve bağırsak vasküler bariyer ile ayrılmaktadır.⁵ Bunun bir sonucu olarak bariyerlerin bütünlüğü bozulduğunda, doğal floranın elemanları konağın sistemine geçerek eklemleri de etkileyebilen bir bağışıklık yanıtı oluşmasına neden olabilmektedir.⁶ SpA'lı hastalarda bağırsak mukozasındaki lezyonlar ilk olarak 1980'lerde gösterilmiştir.⁷ Bağırsak florasındaki değişimlerin SpA gelişiminde rol oynadığına dair en güçlü kanıtlar hayvan modellerinde yapılan çalışmalardan gelmektedir.⁸ Bu hayvan modellerinde, ratlar ve fareler, olağan laboratuvar ortamında yetiştirildiğinde SpA benzeri klinik özellikler geliştirirken, her türlü mikroptan arındırılmış bir ortamda yetiştirildiğinde bu tür özellikleri geliştirmemektedir. Az sayıda insan üzerinde yapılmış olan çalışmada, katılımcılardan alınan ileal ve kolonik mikrobiyal örneklerin mikrobiyom paternleri çalışılmış SpA'lı hastalar ile kontroller arasında bağırsak florası açısından farklılıklar olduğu gösterilmiştir.⁹ SpA'lı 96 hasta, romatoid artritli (RA) 32 hasta ve 71 sağlıklı kontrolün dahil edildiği AS hastalarındaki en

geniş bağırsak mikrobiyota çalışmasında, SpA ve RA'lı hastaların mikrobiyota içeriklerinin sağlıklı kontrollerinkinden farklı olduğu, SpA hastalarının mikrobiyota içeriğinin RA hastalarınınkinden farklı elemanlar içerdiği belirtilmiştir. Çalışmanın farklı bir sonucu ise sağlıklı kontroller arasında HLA-27 pozitif olanların florasının, HLA-B27 negatif olanlardan farklı olduğunun paylaşılmış olmasıdır. Sonuç olarak, bağırsakta yaşayan mikroorganizma topluluğu ve bu topluluğun kolektif etkileri SpA başlangıcında veya kronikleşmesinde önemlidir.¹⁰ Bağırsak ile aksiyal eklem arasında ilişki kurulmasını sağlayan diğer faktörler ise bağırsak inflamasyonu ile MR'de gösterilmiş sakroiliitin inflamatuvar aktivitesi arasındaki korelasyon, ankilozan spondilit ve Crohn hastalığı arasında paylaşılan ortak genlerin olması, SpA'lı hastaların yaklaşık üçte ikisinde subklinik kronik bağırsak inflamasyonunun ileokolonoskopi ile gösterilmiş olması sayılabilir.^{11,12} HLA-B27 pozitif AS'li hastalarda ileal biyopsiler kullanılarak yapılan bir çalışmada, bağırsak epitelindeki Paneth hücrelerinin aktivasyonunun yanı sıra bağırsak epitelyal ve vasküler bariyerlerinin bütünlüğünün de bozulmuş olduğu gösterilmiştir.¹³

Bağırsak mukozal ve vasküler bütünlüğünün bozulması halinde submukozaya ve dolaşıma mikrobiyotanın ve metabolitlerin geçişinde ilk sitokin defansı IL-17 olarak karşımıza çıkmaktadır. IL-17'nin antimikrobiyal peptitlerin salgılanmasında ve bağırsak mukozal bütünlüğünün korunmasında IL-22 ile birlikte çalıştığı düşünülmektedir. Bağırsaktaki alfa-beta T hücreleri ve innate benzeri lenfoid hücreler (gama-delta T hücreleri, innate benzeri invaryant doğal katil T hücreleri-iNKTs, mukozayla ilişkili T hücreleri-MAITs ve tip 3 innate lenfoid hücreler-ILC3s) gibi çeşitli hücre türleri mikrobiyal ürünleri hücre reseptörlerinde düzenlemeye ihtiyaç duymadan hızlıca tanıyıp yüksek miktarda IL-17'yi çok seri

bir şekilde üretebilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Hatta henüz direkt gösterilememiş olmasına rağmen, AS'li hastalarda bağırsak kökenli ILC3 hücrelerinin sistemik dolaşıma geçtiği ve yüzeylerinde eksprese ettikleri alfa-4/beta-7 integrin ile bunun ligandı olan mukozal vasküler adressin hücre adezyon molekülü 1'in (MADCAM1) etkileşimi yoluyla AS hastalarında kemik iliğine, periferik eklemlere ve entezlere doğru göç edip yerleştiği hipotezi öne sürülmüştür.¹⁷⁻¹⁹ Psoriasis ve AS hastalarında IL-17 inhibitörleri ile yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmalarda IL-17 inhibitör kolunda anlamlı yüksek İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı da yine bu koruyucu etkiyi destekler niteliktedir.²⁰ Diğer kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinin edinilen bilgiler ışığında IL-23'ün T hücrelerinde Th-17 farklılaşmasını ve dolayısıyla IL-17 sentezini tetikleyen esas sitokin olduğu, dolayısıyla inhibisyonunun AS hastalarının tedavisinde fark yaratabileceği düşünülmüştür. Ancak çok sayıda randomize kontrollü çalışma, AS'de IL-23 inhibisyonunun klinik faydasının yetersiz olduğu veya hiç olmadığı sonucunu paylaşmıştır.^{21,22} Entezlerde IL-17 üreten gama-delta T hücrelerinin bir alt kümesi, IL-23 reseptörü eksprese etmemekte, dolayısıyla eklemde ve entezde IL-23'ten bağımsız bir IL-17 üretimi olabileceği fikrini desteklemektedir.²³ Aksiyal SpA'da anahtar sitokin olarak karşımıza çıkan IL-17'nin eklemde sentezini neyin tetiklediği, üzerinde tartışılan bir konu olmaya yakın gelecekte de devam edecek gibi görünmektedir.²⁴

Spondiloartritlerde inflamasyon en çok aksiyal iskelet veya topuklar gibi mekanik strese maruz kalan anatomik bölgelerde, özellikle tendonların kemik yüzeyine yapıştığı entezlerde görülmektedir. Mekanik yük nedeniyle, entezler mikro travmalara oldukça yatkındır.²⁵ Bu mikro yaralanmalar, dokuya yerleşik immün hücrelerin aktivasyonuna ve dolaşımdaki proinflamatuvar hücreleri dokuya çeken proinflamatuvar

sitokinlerin ve kemoatraktanların salımını tetikleyebilmektedir.²⁶ Örneğin kalkaneusa yapışan aşil tendonu, gündelik fiziksel aktiviteler sırasında vücut ağırlığının 3 ila 10 katı mekanik strese maruz kalmaktadır.²⁷

Ankilozan spondilit ile HLA-B27 geni arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında tanımlanmış olup hastalık ile en güçlü ilişkiye sahip gen olma özelliğini korumaktadır.²⁸ HLA-B27'nin AS'nin genetik geçişine genel olarak katkısının yaklaşık %20 olduğu tahmin edilmektedir.²⁹ AS hastalarında en sık karşılaşılan HLA alt tipleri HLA-B2705 ve HLA-B2704 olmakla birlikte, HLA-B2706'nın ve HLA-B2709'un SpA ile ilişkili olmadığı kabul edilmektedir.³⁰⁻³³ HLA-B27'nin hastalığın patofizyolojisinde oynadığı rol henüz net değildir. Sağlıklı HLA-B27 pozitif bireylerde yapılan çalışmalar, HLA-B27 genotipi ile genel bağırsak florasının elemanları arasında bir ilişki olduğunu göstermiş, hatta HLA-B27 pozitif denekler ile HLA-B27 negatif deneklerden alınan örneklerde bağırsak mikrobiyaya elemanlarının farklı olduğu paylaşılmıştır.³⁴ HLA-B27 alellerinin fizyolojik işlevi, CD8+ T lenfositlerinin hedef hücrelerdeki doğru T hücresi reseptörlerine peptitleri sunmasını sağlamaktır. Bazı HLA-B27-spesifik CD8+ T lenfositlerinin reseptörlerini tetikleyen ve self-peptitlere moleküler açıdan çok benzeyen bazı mikrobiyal peptitlerin varlığı ve bu peptitlerin sitotoksik T hücrelerinin sürekli aktivasyonuna neden olup kronikleşen bir oto-reaktiviteye ve oto-immün hastalığa yol açabileceği şeklinde bir hipotez ortaya atılmıştır.^{35,36} Ratlarda yapılmış olan bir çalışmada HLA-B27 pozitifliğinde, CD8+ T hücreleri olmadığında bile artrit geliştiği gösterilmiştir.³⁷ Buna ek olarak peptit hipotezini destekleyebilecek bu 'hipotetik peptit' çalışmalarda henüz gösterilebilmiş değildir. HLA-B27, beta-2-mikroglobülin içermeyen iki ağır zincirin bir araya gelmesiyle homodimer oluşturabildiği gösterilmiştir.³⁸

Bu homodimerlerin antijen sunan hücrelerin üzerinde olduğunda, IL-23 reseptörü eksprese eden T hücrelerini IL-17 üretmek üzere uyarıp aksiyal SpA kliniğine neden olabileceği de öne sürülmüştür.³⁹ Başka bir hipoteze göre HLA-B27'nin endoplazmik retikulumda uğradığı katlanma 67. pozisyonundaki sistein ve büyük moleküler yapısı nedeniyle yavaş ve karmaşık bir süreç sonucunda gerçekleşmektedir. Bu nedenle doğru katlanamaması daha olası olan HLA-B27, yanlış bir katlanmaya maruz kaldığı takdirde endoplazmik retikulumda birikmekte, organelde strese (ER Stress) neden olup, IL-23/IL-17 yolağının da tetiklenmesine ve proinflamatuvar hücrelerin bölgeye göçüne neden olan otofaji sürecini tetiklemektedir. Hatta bağırsak özelinde ele alındığında, bağırsak aksiyal hastalık hipotezini de destekler şekilde, bağırsakta otofajiye uğrayan hücreler Paneth hücreleri gibi görünmektedir.⁴⁰⁻⁴² HLA-B27'nin patogenezdaki net olmayan bu rolü, non-HLA-B27 genlerin de araştırıldığı çalışmaların yürütülmesine yol açmıştır. Avrupa'da ve Çin'de yürütülmüş olan büyük çaplı genom çalışmalarında %20'sini MHC'nin (en başta HLA-B27 olmak üzere) oluşturduğu 113 genetik varyant tanımlanmıştır.⁴³⁻⁴⁵ Kalıtsal riskin yaklaşık %7 kadarı non-MHC varyantlardan kaynaklanmaktadır.⁴⁶ Tüm non-MHC genlerin AS'nin genetik geçişine toplam katkısı nispeten küçük olsa da bu genlerin fonksiyonları AS patogenezi ile ilgili bazı kilit noktaları barındırmaktadır. Örneğin endoplazmik retikulumda peptitlerin posttranskripsiyonel modifikasyonların bazılarında sorumlu (boylarının kısaltılması, kesilmesi ve yok edilmesi) olan iki aminopeptidazı kodlayan 2 gen, ERAP1 ve ERAP2, düzgün fonksiyon gösteremeyen peptitler ürettiği takdirde HLA-B27'nin ER'de düzgün katlanamamasında ve dolayısıyla inflamasyona giden olaylar zincirinin tetiklenmesinde etkili olabilir.^{45,47} AS'nin Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı

ile ortak 65 geni paylaşması hem bağırsak-aksis ekseninin hem de HLA dışı genlerin hastalığın patogenezdaki önemini ve gelecekte yapılacak çalışmalara olan ihtiyacı göstermektedir.⁴⁶

AkSpA hastalarında yeni kemik oluşumu ile birlikte erozyonların da oluşmasına yol açan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar, ilk değişikliğin, tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-17 gibi sitokinlerin osteoklast öncü hücrelerini doğrudan veya dolaylı olarak aktive ettiği ve kemik dokuda inflamasyonu tetiklediğine işaret etmektedir. Kemik yıkımına neden olan bu inflamasyonu, aksiyal eklemden, başta eklem köşeleri olmak üzere, patolojik bir yapım-onarım sürecinin izlediği ve yeni kemik oluşumu (sindesmofitler) gibi radyografik bulgular ile sonuçlandığı düşünülmektedir.⁴⁸ Periost-kıkırdak birleşim noktasında gerçekleşen sindesmofit oluşumunda mezenkimal kök hücrelerin IL-22 ve IL-17 stimülasyonu ile osteogeneze yöneldiği düşünülmekle birlikte, özellikle IL-17'nin sindesmofit oluşumundaki rolü henüz aydınlatılabilmemiş değildir.⁴⁹

Tek bir genin veya molekülün, bir yaşam şeklinin veya yaşanan coğrafyanın suçlanamadığı Aksiyal SpA gibi multifaktöriyel İnflamatuvar hastalıklarda, patogenezin aydınlatılmasının gelecekte tedavi üzerinde doğrudan bir etkisi olacağı, bu kronik hastalıklarla genç yaşlarda tanışıp maddi ve manevi yüküyle hem kendi hem de yakın çevresiyle ömrü boyunca yaşamak zorunda kalan tüm hastaların hayatında olumlu sonuçlar doğuracağı tartışmasız bir gerçektir.

Kaynaklar

1. Moll JM, et al. "Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome." *Medicine* vol. 53,5 (1974): 343-64.
2. Rudwaleit M, et al. "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial

- spondyloarthritis (part II): validation and final selection." *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83.
3. Rudwaleit, M et al. "The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 70,1 (2011): 25-31.
 4. Sieper, Joachim, and Désirée van der Heijde. "Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease?." *Arthritis and rheumatism* vol. 65,3 (2013): 543-51.
 5. Spadoni, Ilaria et al. "A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria." *Science* (New York, N.Y.) vol. 350,6262 (2015): 830-4.
 6. Jethwa, Hannah, and Sonya Abraham. "The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis." *Rheumatology* (Oxford, England) vol. 56,9 (2017): 1452-1460.
 7. Cypers, Heleen et al. "Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice." *Current opinion in rheumatology* vol. 26,4 (2014): 371-6.
 8. Vieira-Sousa, Elsa et al. "Review: animal models as a tool to dissect pivotal pathways driving spondyloarthritis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 67,11 (2015): 2813-27.
 9. Tito, Raul Y et al. "Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 69,1 (2017): 114-121.
 10. Breban, Maxime et al. "Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 76,9 (2017): 1614-1622.
 11. Van Praet, Liesbet et al. "Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future." *Current rheumatology reports* vol. 13,5 (2011): 409-15.
 12. Danoy, Patrick et al. "Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease." *PLoS genetics* vol. 6,12 e1001195. 2 Dec. 2010.
 13. Ciccina, Francesco et al. "Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 76,6 (2017): 1123-1132.
 14. Dumas, Emilie et al. "Intestinal Microbiota, HLA-B27, and Spondyloarthritis: Dangerous Liaisons." *Rheumatic diseases clinics of North America* vol. 46,2 (2020): 213-224.
 15. Lanier, Lewis L. "Shades of grey--the blurring view of innate and adaptive immunity." *Nature reviews. Immunology* vol. 13,2 (2013): 73-4.
 16. Mortier, Céline et al. "It Takes "Guts" to Cause Joint Inflammation: Role of Innate-Like T Cells." *Frontiers in immunology* vol. 9 1489. 29 Jun. 2018
 17. Ciccina, Francesco et al. "Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 74,9 (2015): 1739-47.
 18. Kim, Chang H et al. "Migration and Tissue Tropism of Innate Lymphoid Cells." *Trends in immunology* vol. 37,1 (2016): 68-79.
 19. Kempster, Sarah L, and Arthur Kaser. "α4β7 integrin: beyond T cell trafficking." *Gut* vol. 63,9 (2014): 1377-9.
 20. Hohenberger, Megan et al. "Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease." *The Journal of dermatological treatment* vol. 29,1 (2018): 13-18.
 21. Deodhar, Atul et al. "Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 71,2 (2019): 258-270.
 22. Baeten, Dominique et al. "Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 77,9 (2018): 1295-1302.
 23. Cuthbert, Richard James et al. "Evidence that tissue resident human enthesis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 78,11 (2019): 1559-1565.
 24. Siebert, Stefan et al. "Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation?." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 78,8 (2019): 1015-1018.
 25. Schett, Georg et al. "Enthesitis: from pathophysiology to treatment." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 13,12 (2017): 731-741.
 26. Cambré, Isabelle et al. "Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis." *Nature communications* vol. 9,1 4613. 5 Nov. 2018
 27. Gracey, Eric et al. "Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 16,4 (2020): 193-207.

28. Brewerton, D A et al. "Ankylosing spondylitis and HL-A 27." *Lancet* (London, England) vol. 1,7809 (1973): 904-7.
29. Reveille, John D. "Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 8,5 296-304. 10 Apr. 2012
30. Wucherpfennig, Kai W. "Presentation of a self-peptide in two distinct conformations by a disease-associated HLA-B27 subtype." *The Journal of experimental medicine* vol. 199,2 (2004): 151-4.
31. Koh, W H, and M L Boey. "Ankylosing spondylitis in Singapore: a study of 150 patients and a local update." *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* vol. 27,1 (1998): 3-6.
32. D'Amato, M et al. "Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis." *European journal of immunology* vol. 25,11 (1995): 3199-201.
33. Sorrentino, Rosa et al. "HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity." *Molecular immunology* vol. 57,1 (2014): 22-7.
34. Asquith, Mark et al. "HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 71,10 (2019): 1642-1650.
35. Ben Dror, Lilach et al. "The HLA-B*2705 peptidome." *Arthritis and rheumatism* vol. 62,2 (2010): 420-9.
36. Faham, Malek et al. "Discovery of T Cell Receptor β Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 69,4 (2017): 774-784.
37. Taurog, Joel D et al. "Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8." *Arthritis and rheumatism* vol. 60,7 (2009): 1977-84.
38. Allen, R L et al. "Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure." *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) vol. 162,9 (1999): 5045-8.
39. Ranganathan, Vidya et al. "Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 13,6 (2017): 359-367.
40. Mear, J P et al. "Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies." *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) vol. 163,12 (1999): 6665-70.
41. Colbert, Robert A et al. "HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies." *Prion* vol. 3,1 (2009): 15-26. doi:10.4161/pri.3.1.8072
42. Smith, Judith A. "The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis." *Clinical rheumatology* vol. 35,6 (2016): 1425-31.
43. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC) et al. "Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci." *Nature genetics* vol. 42,2 (2010): 123-7.
44. Lin, Zhiming et al. "A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis." *Nature genetics* vol. 44,1 73-7. 4 Dec. 2011
45. Evans, David M et al. "Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility." *Nature genetics* vol. 43,8 761-7. 10 Jul. 2011
46. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS) et al. "Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci." *Nature genetics* vol. 45,7 (2013): 730-8.
47. Kanaseki, Takayuki et al. "ERAAP synergizes with MHC class I molecules to make the final cut in the antigenic peptide precursors in the endoplasmic reticulum." *Immunity* vol. 25,5 (2006): 795-806.
48. Maksymowych, Walter P et al. "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 and rheumatism* vol. 60,1 (2009): 93-102.
49. Sieper, Joachim, and Denis Poddubnyy. "Axial spondyloarthritis." *Lancet* (London, England) vol. 390,10089 (2017): 73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4

Uzm. Dr. **Hande Ece Öz**
Doç. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Ankilozan Spondilit Klinik Bulgular

Aksiyel spondiloartropatiler (axSpA) inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize omurganın inflamatuvar artritidir. Sadece omurgayı etkilemez aynı zamanda eklem dışında entezit, daktilit, üveit gibi bulgulara da neden olabilir. AxSpA, ankilozan spondilit (AS) ve nonradyografik aksiyel SpA (nr-axSpA) olarak iki gruba ayrılır. AS’de radyografik olarak sakroiliit aşikar iken, nr-axSpA’da radyografik olarak değil de manyetik rezonans görüntüleme ile sakroiliit mevcuttur. nr-axSpA grubu hastalar %10-40 oranında AS’ye dönüşmektedir.¹ Burada AS’ye ait klinik bulgulardan bahsedilecektir.

Ankilozan spondilit klinik bulguları 3 başlıkta incelenebilir.

1. İnflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve spinal bulgular
2. Periferik eklem bulguları
3. Eklem dışı bulgular

1. İnflamatuvar Bel Ağrısı

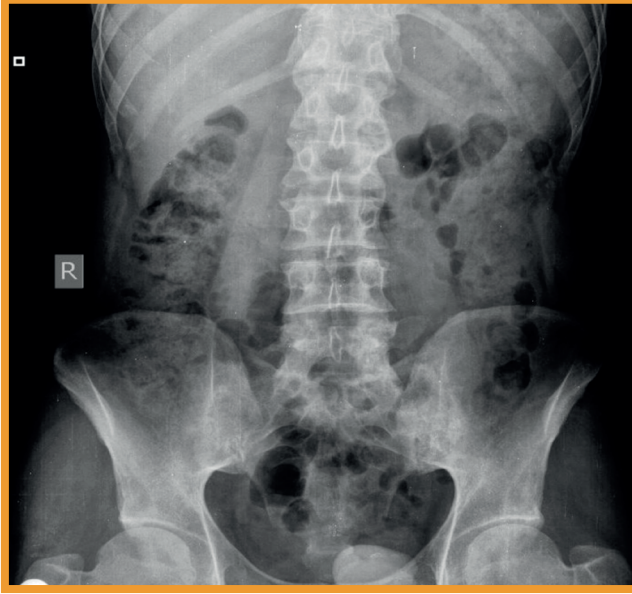
AS'nin en önemli klinik bulgusu sinsi bir başlangıç gösteren inflamatuvar karakterde bel ağrısıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda ilk semptomdur. Genellikle 45 yaşından önce başlayan, 3 aydan uzun süren, gece ve sabah ağrılarının bulunması temel özellikleridir. Steroid olmayan antiinflamatuvar kullanımı sonrası 48 saat içinde rahatlama axSpA açısından uyarıcı olmalıdır. Bazı hastalarda yer değiştiren kalça ağrısı şeklinde gluteal bölgelerde hissedilebilir. Birkaç farklı İBA kriterleri tanımlanmıştır. En sık kullanılan kriterlerden olan Calin kriterleri, Berlin kriterleri ve ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) kriterleri Tablo 1' de gösterilmiştir.²⁻⁴

İBA farklı hastalıklarda da görülebilmesine karşılık AS de daha spesifik bulgular içermektedir.

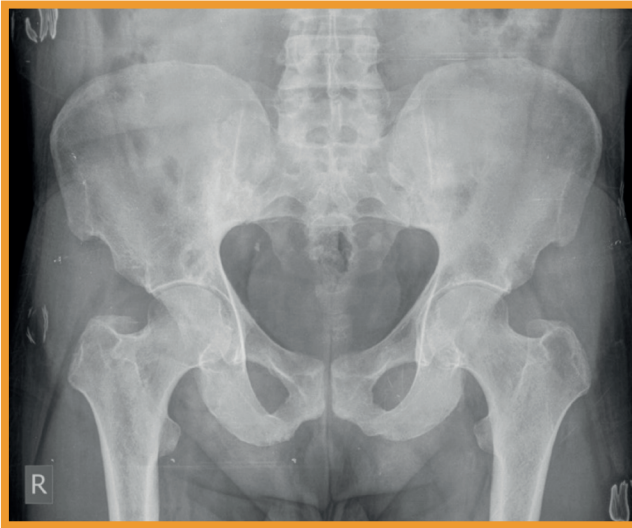
AS için en önemli bulgulardan biri İBA olsa da hastaların %20 kadarında atipik bel ağrısının bulunabileceği de akılda tutulmalıdır.¹ Ayrıca fibromiyalji, osteoartrit gibi tablolar da İBA'yı taklit eden, ancak sabahları 30 dakikayı aşmayan tutukluğun bulunduğu ağrılara neden olabilir. Bunun yanında İBA tarifleyen hastalarda infeksiyonlar, maligniteler ve isotretinoin kullanımına bağlı gelişen sakroiliitis de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu sayılan bel ağrılarının 45 yaş üzerinde başlamış olması ya da 3 ayı doldurmamış akut başlangıçlı bir seyir göstermesi ayırıcı tanıda önemlidir. Resim 1'de 28 yaşında 7 yıldır inflamatuvar karakterde bel ağrısı olan bir erkek hastanın sakroiliitini görmekteyiz. Resim 2'de 64 yaşında ayak bileği, diz artriti atakları gelişen erkek hastanın pelvis grafisinde sakroiliiti görmekteyiz.

Tablo 1. İnflamatuvar Bel Ağrısı Kriterleri

	Calin Kriterleri	Berlin Kriterleri	ASAS Kriterleri
Giriş kriteri	Yok	50 yaş altında ve bel ağrısı 3 aydan uzun süreli olan hastalarda kullanılır	Bel ağrısı 3 aydan uzun süreli olan hastalarda kullanılır
Kriterler	1. 40 yaş altı başlangıç 2. Bel ağrısının >3 ay sürmesi 3. Sinsi başlangıç 4. Sabah katılığına varlığı 5. Egzersizle düzelme	1. 30 dk'dan uzun süren sabah tutukluğu 2. Bel ağrısının egzersizle düzelmesi, istirahatle geçmemesi 3. Gecenin ikinci yarısından sonra uyandıran bel ağrısı varlığı 4. Alternan kalça ağrısı	1. 40 yaş öncesi başlangıç 2. Sinsi başlangıç 3. Egzersizle iyileşme 4. İstirahatle rahatlamama 5. Gece ağrısı
	Yukarıdaki beş özellikten dördünün varlığı gerekir	Bel ağrısının egzersizle düzelmesi, istirahatle geçmemesi	
Duyarlılık	%95	%70	%80
Özgüllük	%76	%81	%72



Resim 1. 28 yaşında erkek hasta. 7 yıldır inflamatuvar karakterde bel kalça ağrısı mevcut. Lomber grafide bilateral evre 4 sakroiliiti görmektesiniz.



Resim 2. 64 yaşında yeni tanı almış erkek hastanın pelvis grafisi. Bilateral evre 4 sakroiliiti görmektesiniz.

AS'de servikal bölgede inflamatuvar vasıfta ağrı ve tutukluk genellikle hastalığın ileri dönemlerinde beklenir, ancak kadın hastalarda daha erken dönemde de servikal tutulum olabileceği unutulmamalıdır.⁵

2. Periferik Eklem Bulguları

Periferik eklem bulguları AS için önemli bulgulardandır. Romatoid artrit aksine alt ekstremitelerde ağırlıklı asimetrik monoartrit ya da oligoartrit ile karşımıza çıkmaktadır. Tutulan eklemler sıklıkla diz ve ayak bileği eklemleridir. Ancak özellikle psöriatik artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartritlerde poliartriküler tutulumun da mümkün olduğunu akılda tutmak gerekir. Noneroziv karakterde bir artrit söz konusudur. Beklendiği üzere farklı kaynaklarda periferik artrit sıklığı değişiklik göstermektedir. Bir meta analizin sonucunda periferik artrit sıklığı AS için %22.9, nr-axSpA için ise %25.2 oranı saptanmıştır.⁶ Daha genç yaşta periferik artrit başlangıcı potansiyel olarak kötü gidişin bir göstergesi kabul edilir.

Resim 3'te 32 yaşında AS hastasının sağ diz eklemindeki artrit gösterilmiştir.



Resim 3. Ankilozan spondilit hastasında sağ dizde artrit.

Kuşak ya da kök eklem olarak tabir edilen kalça ve omuz eklemi tutulumu AS hastalarının üçte birinde bildirilmiştir. Kalça eklemi tutulumu genellikle bilateral ve

erken başlangıcı kötü prognoz göstergesidir. Omuz tutulumu ise kalça eklemine göre daha nadirdir ve daha hafif seyirlidir.

Periferik bulgulardan bir diğeri entezittir. Entezit tendon ve ligamanların kemiklere yapışma yerinin inflamasyonudur. AS için %13.8, nr-axSPA için ise %19.5 sıklığında bildirilmiştir.⁶ Sıklıkla etkilenen ve klinik pratikte kolay muayene edilen entezis bölgeleri aşil tendonu insersiyonu, dirsek lateral epikondilleri ve femur medial kondilleri olarak sayılabilir. Bunların dışında 1. ve 7. kostakondral eklemler, iliak krest, posteriyor ve anteriyor superior iliak proses ve plantar fasya diğeri entezis bölgeleridir. Fizik muayene dışında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile de entezit varlığı saptanabilir.

Bir diğeri eklem dışı bulgu ise daktilittir. Psöriatik artritte görmeye alışık olduğumuz bu tablo AS hastalarında da karşımıza çıkabilmektedir. Sıklığı AS hastalarında %5.6, nr-axSpA hastaları için ise %5.2 oranında bildirilmiştir.⁶

3. Eklem dışı bulgular

Ankilozan spondilit eklem dışı bulguları zengin olan bir hastalıktır. Üveit, psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyak bulgular, renal bulgular ve osteoporoz bunlar arasında sayılabilir.

Akut anterior üveit bunlar içerisinde en sık olarak karşımıza çıkar. Bir meta analizde %23 oranında üveit sıklığından bahsedilmektedir. Kadınlarda %33, erkeklerde %29 sıklığında bildirilmiştir.⁷ AS için tipik denilebilecek üveit paterni alternan unilateral akut anterior üveittir. Sıklık olarak %89 akut, %91 anterior, %87 tek taraflı, %50'sinde tekrarlayıcı karakterdedir;

posterior üveit sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir.⁷ Lokal tedavilere iyi yanıt veren genellikle iyi prognozlu bir seyir gösterir. HLAB 27 pozitifliği ile üveit arasında sıkı bir ilişki söz konusudur. AS hastalarına eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığında ise posterior ya da panüveit tarzı bir tutulum karşımıza çıkabilmektedir.⁷

AS hastalarında psöriazis de eklem dışı bulgularındandır. Sıklığı AS'de %10.2 ve nr-axSpA'de %10.9 olarak bildirilmiştir.⁶

İnflamatuvar bağırsak hastalığı AS hastalarında %4.1 ve nr-axSPA hastalarında ise %6.4 sıklığında karşımıza çıkmaktadır. Asemptomatik AS hastalarının yaklaşık %60'ında histopatolojik kolit bulguları saptanmıştır.⁸

Kardiyak bulguların sıklığı AS hastalarında %2-10 olarak bildirilmiştir.⁶ 1930'lu yıllarda aortit yaptığı ile ilgili bilgilerden sonra, bugün iletim defekti, kapak hastalığı ve kardiyomiyopati gibi çok farklı bulgularla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aort kökü ve aort kapağı tutulumu AS hastalık süresiyle ilişkilendirilmiştir. Roldan ve arkadaşları kontrol grubu ile yaptıkları bir ekokardiyografi çalışmasında, AS hastalarında aort kökü ve kapak hastalığını %82, kontrol grubunda ise %27 oranında saptamıştır.⁹ İletim anormallikleri en sık görülen kardiyak bulgulardandır. En sık görülen iletim anormalliği ise 1. derece AV blok olarak tanımlanmıştır. Ayrıca HLA B27 ile iletim anormallikleri arasında bir ilişki söz konusudur. Bir diğeri önemli problem ise koroner arter hastalığıdır. Burada topluma göre 3 kat daha artmış bir risk saptanmıştır.¹⁰

Pulmoner tutulum diğeri eklem dışı tutulum şeklidir. İlk olarak 1941 yılında 2

vakalık iyileşmiş apikal tüberküloz olarak tariflenmiştir. Günümüzde ise apikal fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, göğüs duvarı tutulumuna bağlı ventilasyonun bozulması, uyku apnesi ve spontan pnomotoraks diğer bulgular olarak sayılabilir. Özellikle bilgisayarlı tomografinin varlığı bu şekilde detaylı tarif şansı vermiştir. Ancak günümüzde bu bulgular özellikle biyolojik ilaçların kullanılmasıyla belirgin olarak azalmıştır.¹¹

AS'de renal komorbiditeler nadiren görülür. Renal fonksiyonda azalma, proteinüri, mikroskopik hematüri ile ortaya çıkabilir. En sık renal AA amiloidozis ve IgA nefropatisi vakaları bildirilmiştir.¹²

Nörolojik semptomlarla başvuran AS hastalarında başta vertebral fraktür, periferik nöropati, miyelopati düşünülebilir. AS'nin nadir bir tutulumu olan araknoidit kauda equina semptomlarına yol açabilir.¹³

Ankilozan spondilit hastalarında osteoporoz sıklığı artmıştır. Osteoporozla ilişkili özellikle omurga kırıklarında 5 kat, omurga dışı kırıklarda da %25 kırık riskinde artış tanımlanmıştır. Osteoporozun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, risk faktörleri yüksek hastalık aktivitesi, ileri yaş, uzun hastalık süresi, ölçümlerde kısıtlılık, kalça eklemi tutulumu, düşük vücut kitle indeksi olarak sayılabilir.¹⁴

Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84.
2. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA. 1977;237(24):2613-2614
3. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006;54(2):569-578.
4. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009; 68(6):784-788.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777-83.
6. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016 Sep 1;18(1):196.
7. Zeboulon N, Dougados M and Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2008; 67: 955-959
8. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. January 2020.
9. C. A. Roldan, J. Chavez, P. W. Wiest, et al. "Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis," Journal of the American College of Cardiology, vol. 32, no. 5, pp. 1397-1404, 1998.
10. M. J. L. Peters, I. Visman, M. M. J. Nielen et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 69, no. 3, pp. 579-581, 2010.
11. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. Int J Rheumatol. 2011; 2011:728471.
12. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, et al. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 1997; 26:19-23.
13. Mercieca, Cecilia; van der Horst-Bruinsma, Irene E.; Borg, Andrew A. (2014). Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. Current Rheumatology Reports, 16(8), 434
14. Werner BC, Samartzis D, Shen FH. Spinal Fractures in Patients With Ankylosing Spondylitis: Etiology, Diagnosis, and Management. J Am Acad Orthop Surg. 2016 Apr;24(4):241-9.

Prof. Dr. **Mustafa Gür**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Aksiyel Spondiloartritlerde Tedavi

Giriş:

Aksiyel spondiloartrit (SpA) tanı ve sınıflandırmasında yakın zamanda büyük gelişmeler yaşanmıştır. Patofizyolojinin de daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, yeni tedavi ajanları kullanıma girmiştir. Bütün bu gelişmelerin sonucu olarak, tedavi kılavuzlarında güncellemeler yapılmıştır. Bununla birlikte, hastalarda en iyi sonuca, tedavi hedefine ulaşmak için mevcut tedavi ajanları ile yakın zamanda kullanıma girmiş ve girmesi muhtemel yeni tedavilerin nasıl kullanılacağıyla ilgili yanıtlanmamış birçok soru bulunmaktadır. Yakın zamanlarda European Leuge of Articulare (EULAR), American Collage of Rheumatology (ACR) ve Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) gibi otoriteler tedavi hedeflerinin tespiti ile tedavi sürecinin basamaklarını, son yıllarda elde edilen bilgi birikimlerimizi dikkate alarak özetlemeye çalışmışlardır.

Görüldüğü kadarıyla, aksiyel SpA tedavisi nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi seçeneklerinin kombinasyonunu içermelidir. Nonfarmakolojik tedavi seçenekleri; hasta eğitimi, egzersiz, fizik tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerinden oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi seçenekleri ise nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve biyolojik tedavi ajanlarını içermektedir.

Hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi:

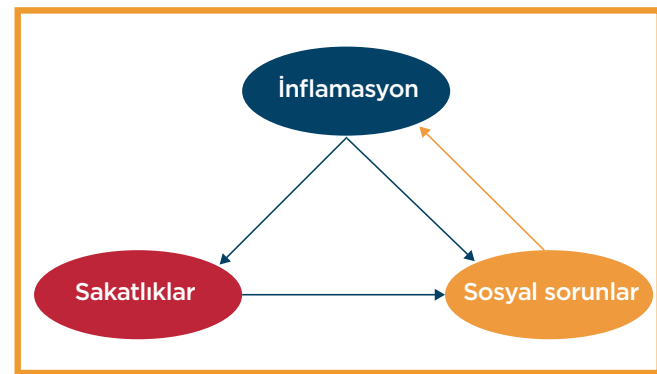
Aksiyel SpA hastalarında hastalık aktivitesini belirlemede Bath Ankylosing Spondylitis Disease (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - Inactive disease (ASDAS-ID), ASAS - Partial remission (ASAS-PR) ve Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) gibi ölçekler kullanılmaktadır.¹ Ankilozan spondilitte (AS) ve aksiyel SpA'da hastalık aktivitesi ile radyografik progresyon arasında güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.² Çünkü radyografik progresyon aksiyel SpA'da çok heterojendir ve anlamlı sayıda hastada hiçbir radyografik progresyon gözlenmemektedir. Radyografik progresyon gözlenen hastalarda da bu progresyon çok yavaştır, bu durum da tedavinin radyolojik progresyon üzerine etkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Ancak, tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri ve interlökin (IL)-17 tedavisi alan hastalarda uzun süreli takiplerde radyolojik progresyonun azaldığı da gösterilmiştir. Bu tedavilerle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) inflamasyonun azaldığı da gösterilmiştir. Hastalık aktivitesi de dolaylı olarak radyografik hasarla ilişkili olduğundan mevcut görüş, inflamasyon baskılanırsa radyolojik progresyonun da azalacağı yönündedir.³ Ancak, aradaki bu ilişkiyi gösteren daha güçlü kanıtlara ihtiyaç olduğundan aktif AS'de hekimin değerlendirmesi yerine, hedefe yönelik tedavi stratejisinin (ASDAS skorunun 1.3 ya da 2.1'in altında olması) kullanılması

önerilmektedir.²

Hastalık aktivitesinin belirlenemediği AS ve non-radyografik aksiyel SpA hastalarında aktiviteyi değerlendirmek için spinal ve pelvik MRG yapılabilir. Ancak, stabil hastalarda remisyonu göstermek amacıyla MRG yapılması önerilmemektedir. Aktif ya da remiyondaki aksiyel SpA hastalarında standart bir yaklaşımla, düzenli aralıklarla, spinal radyografilerin çekilmesi önerilmemektedir.² Progresyonu değerlendirmek üzere radyografik değerlendirilme yapılacaksa da iki yıldan daha uzun aralıklarla yapılması uygun olacaktır.

Tedavi hedefleri:

Aksiyel SpA sakatlıklara, eklem dışı tutulumlara, iş gücü kaybına ve psikosomatik hastalıklara neden olabilmektedir (Şekil 1). Ağrı, yaşam kalitesinde bozulma, kısıtlılıklar ve en sonunda iş gücü kaybı hastalarda sosyal sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenlerle, inflamasyonu kontrol altına almanın yanında sakatlıkların engellenmesi ve sosyal sorunlar ile mücadele tedavinin temel hedefleridir. Özetle, yaşam kalitesini düzeltmek ve sakatlıkları engellemek amaçlanmalıdır. Tedavi sürecini nonfarmakolojik yaklaşımlar, farmakolojik tedaviler ve cerrahi tedaviler olacak şekilde üç alt başlık altında toplamak uygun olacaktır.



Şekil 1. Aksiyel SpA'da tedavi hedefleri oluşabilecek tüm sorunları kapsamalıdır

Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları:

Tedavinin ilk basamağı nonfarmakolojik yaklaşımlardan oluşur ve medikal tedavilerin tüm evrelerinde bu önerilere uyulması sağlanmalıdır (Şekil 2). Hasta eğitimi, nonfarmakolojik tedavinin önemli parçasıdır. Hastalığın patogenezi, klinik belirtileri ve seyri hakkında hastaların bilgilendirilmesi, hastayla ortak karar vermeyi kolaylaştırmaktadır. Hastaların tedavi kararlarına katılımı tedavi uyuncunu artırmaktadır. Ek olarak, hastalıkla nasıl başa çıkılacağı ve hastalığın sosyoekonomik sonuçlarıyla ilgili danışmanlık yapılmalıdır.^{1,4} Böylece, hastaların kaygıları azalmakta ve sonucunda psikosomatik hastalıkların oranı azalmaktadır.

Hastalara, sigaranın hastalık seyri üzerindeki kötü etkileri hakkında bilgi verilmeli ve sigarayı bırakmaları önerilmelidir.⁵

Egzersiz ve fizik tedavi, sakatlığı engellemeyi, aynı zamanda da ağrı ve tutukluğu azaltmayı amaçlamaktadır. Tanı konulduktan sonra hastalara egzersiz hakkında bilgilendirme yapılmalı ve düzenli egzersiz yapmaları

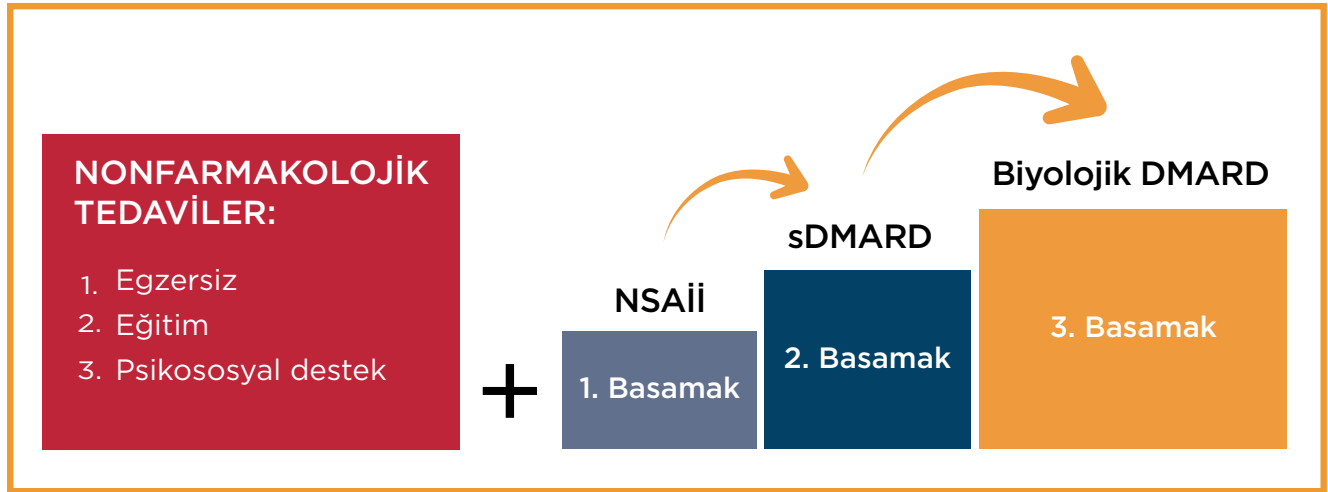
önerilmelidir. Hastalık uzun süreçte omurgada fleksiyon deformitesine yol açtığından egzersizler omurganın ekstansiyonu ve rotasyonu üzerinde yoğunlaşmalıdır.¹ Hastalara pasif fizik tedavi uygulamaları yerine aktif fizik tedavi uygulamaları önerilmektedir.²

Farmakolojik tedaviler:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici temel etkili antiromatizmal ilaçlar (sDMARD) ve biyolojik DMARD'ler aksiyel SpA ve AS'nin tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi ajanlarıdır (Şekil 2). Sülfasalazin ve metotreksat kullanılabilecek sDMARD'lardır. TNF inhibitörleri (infliksimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab ve golimumab) ve IL-17 inhibitörleri (secukinumab) aksiyel SpA tedavisinde kullanılan biyolojik DMARD'lardır.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kontrendikasyon olmadıkça birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır (Şekil 2 ve 3).^{1,2} NSAİİ'ler arasında etkinlik bakımından fark bulunmamaktadır.^{1,6} Aktif hastalıkta, optimal



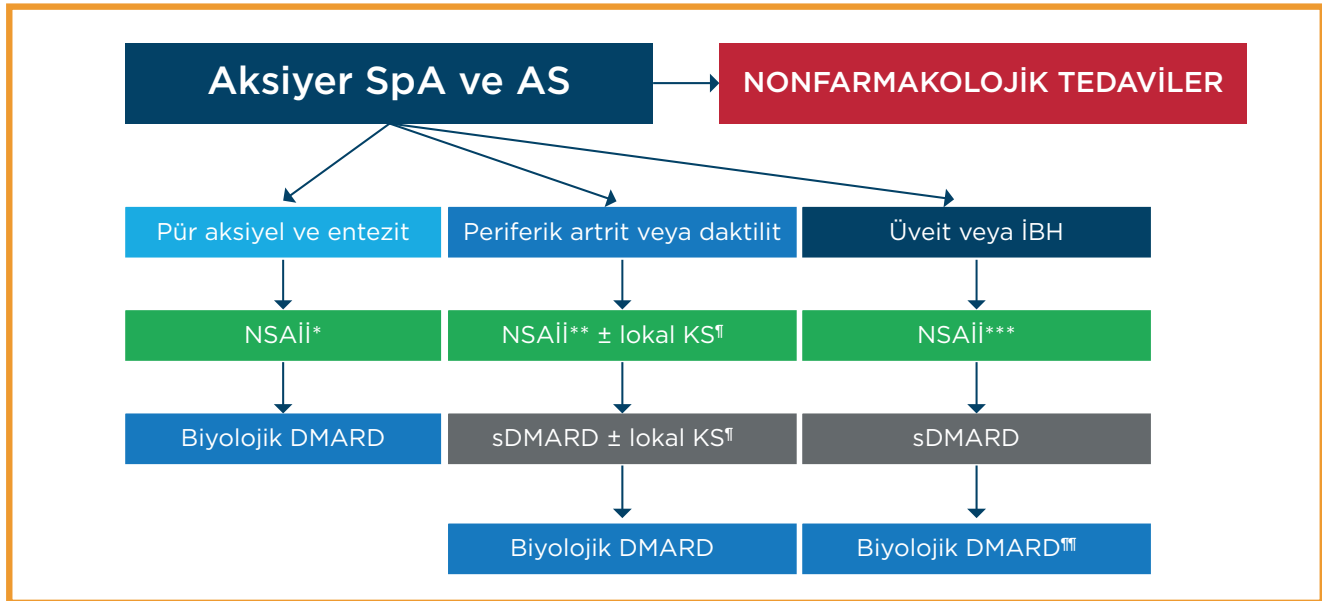
Şekil 2. Aksiyel SpA ve AS'de tedavi

NSAİİ; Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç, DMARD; hastalığı modifiye edici temel etkili antiromatizmal ilaç, sDMARD; konvansiyonel sentetik DMARD

tedavi yanıtını elde etmek için tolere edilen en yüksek dozda ve en az 2 hafta süreyle kullanılmalıdır. NSAİİ'ler semptomatik iyileşme dışında inflamasyonu da azaltmaktadır. Radyolojik progresyonu önleme konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.^{7,8} Hastaların yaklaşık %70-80'i NSAİİ tedavisine cevap vermektedir.⁹ Hastalar, kardiyovasküler yan etkiler başta olmak üzere NSAİİ'ye bağlı yan etkiler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. NSAİİ tedavisinin ne kadar süre ve ne sıklıkla kullanılacağı yönünde kesin bir öneri bulunmamaktadır. Güncel tedavi önerilerinde semptomatik hastalarda devamlı NSAİİ kullanımı önerilmektedir.^{1,2}

Lokal kortikosteroid enjeksiyonu:

Hastalık aktivitesi üzerinde anlamlı bir etki elde etmek için günde yaklaşık 50 mg veya daha yüksek prednizolon dozlarına ihtiyaç olduğundan, uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir.^{2,10} NSAİİ tedavisine rağmen izole aktif sakroiliiti olan hastalarda lokal kortikosteroid uygulaması düşünülebilir. Benzer şekilde, NSAİİ tedavisiyle aksiyel semptomları kontrol altına alınan, ancak aktif enteziti olan hastalarda lokal kortikosteroid enjeksiyonları yapılabilir.² Periferik artriti, enteziti ve/veya bursiti olan uygun hastada lokal kortikosteroid ilk basamakta NSAİİ başlandığı aşamada dahi yapılabilir.



Şekil 3. Aksiyel SpA ve AS'de tedavi

SpA; spondiloartrit, AS; ankilozan spondilit, NSAİİ; Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç, KS; kortikosteroid, DMARD; hastalığı modifiye edici temel etkili antiromatizmal ilaç, sDMARD; konvansiyonel sentetik DMARD

*Pür aksiyel SpA ve entezitli hastalarda iki farklı NSAİİ tam dozda kullanıldığında yanıt alınmazsa üçüncü farklı NSAİİ ile birlikte bir biyolojik DMARD başlanır.

**Periferik artriti, enteziti ve/veya bursiti olan uygun hastada lokal KS ilk basamakta, NSAİİ başlandığı aşamada dahi yapılabilir.

***Üveiti dirençli olmayan hastada bir NSAİİ kullanmak yeterli olabilir. Benzer şekilde, İBH'si aktif olmayan ve aksiyel bulguları aktif hastada NSAİİ dikkatli kullanılmalıdır ve tedavide yeterli olabilir.

*Periferik artriti ve/veya bursiti olan uygun hastada, NSAİİ'ye yanıt alınamazsa sDMARD başlanır ve bu aşamada da lokal KS enjeksiyonu yapılabilir.

††Üveiti ve aktif İBH'si olan hastalarda biyolojik DMARD başlanacaksa etanersept ve interlökin-17 inhibitörleri tercih edilmemelidir.

Konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici temel etkili antiromatizmal ilaçlar:

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar pür aksiyel SpA'da etkili değilken, Periferik tutulumların eşlik ettiği aksiyel SpA'da sınırlı etkinliğe sahiptir. Sülfasalazinle yapılan kontrollü çalışmalar, periferik artritte etkin olduğunu göstermektedir.² Yakın zamanda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada sülfasalazinin aksiyel semptomlarda iyileşme sağladığı, farklı bir çalışmada da klinik ve görüntüleme olarak aksiyel bulgulara kısmi bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^{11,12} Bununla birlikte, kanıtların çoğunluğu sülfasalazinin aksiyel semptomlar üzerine çok kısıtlı etkisi olduğu yönündedir. Sülfasalazin, biyolojik DMARD'lar için kontrendikasyonları olan, biyolojik DMARD ile tedaviyi reddeden veya biyolojik DMARD'lara sınırlı erişimi olan hastaların tedavisinde kullanılabilir.²

Üveiti olan hastalarda NSAİİ tedavisine rağmen dirençli veya tekrarlayan üveit olursa sülfasalazin veya metotreksat kullanılabilir. İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) eşlik eden hastalarda öncelikle temel tedavi hedefi belirlenmelidir. Aktif İBH'si olan hastalarda NSAİİ kullanımı önerilmemektedir. İBH'si remisyonda olan ve spondiliti aktif olan hastalarda NSAİİ dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ kullanımı ile İBH alevlenebilir. İBH'si aktif olan hastalarda ise sDMARD'lar kullanılabilir. Sülfasalazin ilk tercih edilecek ajandır. Aksiyel SpA bulguları aktif olmayan, İBH'si aktif olan, hastalarda metotreksat veya azatioprin kullanılabilir.

Biyolojik hastalığı modifiye edici temel etkili antiromatizmal ilaçlar:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç tedavisine rağmen aktif seyreden, NSAİİ tedavisini tolere edemeyen ve tedaviye bağlı yan etki gelişen ya da NSAİİ'lere kontrendikasyonu bulunan AS ve aksiyel SpA hastalarında biyolojik DMARD'lardan birisi seçilebilir. En az iki farklı NSAİİ'yi maksimum dozda 1 aydan uzun süre kullanmasına rağmen

klinik düzelme görülmeyen hastalar NSAİİ tedavisine yanıtız olarak kabul edilir.² Aksiyel SpA tedavisinde onay almış TNF inhibitörleri; infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumabtan oluşmaktadır.¹⁰ TNF inhibitörleri ve IL-17 inhibitörlerinin aktif aksiyel SpA ve AS'de etkinliği çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Etkinlik, hasta raporlu sonuç ölçekleri, birleşik yanıt kriterleri, spinal ve sakroiliak MRG'de inflamasyondaki azalma ile gösterilmiştir. Aktif aksiyel SpA tedavisinde biyolojik DMARD'lar arasında indirekt olarak yapılan karşılaştırmada, kısa dönem etkinlik açısından klinik olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Bu nedenle, biyolojik DMARD'ların herhangi birinin diğerine önceliği bulunmamaktadır.² Tedavi ajanı seçiminde, ilacın uygulama yolu ile doz sıklığına göre hastanın tercihi, ekstra-artiküler manifestasyonlar ve komorbiditeler etkili olmaktadır (Şekil 3).

Aksiyel SpA'da üveit, İBH ve psöriazis gibi ekstra-artiküler manifestasyonlar da görülebilmektedir. Bu manifestasyonların biyolojik tedavilere yanıtı farklı olduğundan tedavi seçiminde önemlidir.³ Üveiti olan hastalarda monoklonal TNF inhibitörleri, etanerseptten, daha etkilidir. Üveit açısından IL-17 ve janus kinaz (JAK) inhibitörleri ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle tekrarlayan üveiti olan AS'li ve aksiyel SpA'lı hastalarda biyolojik tedavi verilecekse öncelikli olarak monoklonal TNF inhibitörleri tercih edilmelidir.²

TNF inhibitörlerinden infliksimab, adalimumab ve golimumabın, ülseratif kolit tedavisinde onayı varken, infliksimab, adalimumab ve sertolizumabın, Crohn hastalığında onayı mevcuttur. Etanersept ise İBH tedavisinde kullanılmamaktadır. IL-17 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda İBH'de alevlenme görülmüştür. JAK inhibitörlerinden tofasitinib ise Crohn hastalığında etkisizken, ülseratif kolitte etkili bulunmuştur. Bütün bu veriler hesaba katıldığında İBH'si olan AS'li ve aksiyel SpA'lı hastalarda biyolojik tedavi verilecekse öncelikli olarak monoklonal TNF inhibitörleri tercih

edilmelidir.^{2,3} Psöriazis tedavisinde IL-17 ve IL-23 yolağı inhibisyonunun, TNF yolağı inhibisyonuna göre daha etkili olduğu birebir karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, ciddi psöriazisin eşlik ettiği aksiyel SpA'da IL-17 inhibitörleri ilk tercih edilecek biyolojik DMARD olabilir.³ SpA spektrumunda sitokin ve JAK inhibitörlerinin etkinliği Tablo 1'de özetlenmiştir.

HLA-B27 pozitifliği, genç yaş, kısa hastalık süresi, erkek cinsiyet, yüksek CRP ve MRG'de inflamasyon bulguları, aksiyel SpA'da biyolojik DMARD'lara yüksek yanıt oranlarıyla ilişkili iken, sigara kullanımı ve obezite düşük yanıt oranlarıyla ilişkilidir.³ Biyolojik tedavilere yanıtızlık primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer yanıtızlıkta tedavinin başlangıcından sonraki 3. ve 6. ayda hastalık aktivitesinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme olmazken, sekonder yanıtızlıkta tedavi sonrasında devamlı ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme olduktan sonra tedavinin düzenli kullanılmasına rağmen hastalığın yeniden aktivasyonu gözlenir.

TNF inhibitörlerine primer yanıtız ya da TNF inhibitörlerine kontrendikasyonu bulunan aktif AS hastalarında tercih edilecek biyolojik DMARD, IL-17 inhibitörleri secukinumab ya da ixekizumab'tır. TNF inhibitörlerine sekonder yanıtız aktif aksiyel SpA hastalarında ise diğer bir TNF inhibitörü tedavisi önerilmektedir.

Biyolojik DMARD'larla tedaviye rağmen aktif seyreden aksiyel SpA'da mevcut tedaviye sülfasalazin ya da metotreksat eklemek yerine farklı bir biyolojik DMARD'a geçiş önerilmektedir.² Biyolojik DMARD tedavisi yanına konvansiyonel DMARD (çoğunlukla metotreksat) tedavisi eklenmesinin ilaca karşı gelişen antikor seviyesini azalttığı ve böylece tedavide kalım süresini artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bunun gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.¹⁰ Bu nedenle, güncel tedavi önerilerinde böyle bir kombinasyon önerilmemektedir. Yakın zamanda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), en az bir TNF inhibitörü tedavisine yanıtız ya da TNF

Tablo 1. Spondiloartrit spektrumunda sitokin ve JAK inhibitörlerinin etkinliği³

Tutulum	İlaç sınıfları				
	Monoklonal TNF inhibitörleri	Etanersept	IL-17 inhibitörleri	IL-23p19/p40 inhibitörleri	JAK inhibitörleri
Aksiyel SpA	++	++	++	--	(+)
Üveit	++	(+)	?	?	?
İBH	++	--	--	++	CH (?/+) ÜK ++
Psöriazis	++	--	+++	+++	(+/+++)

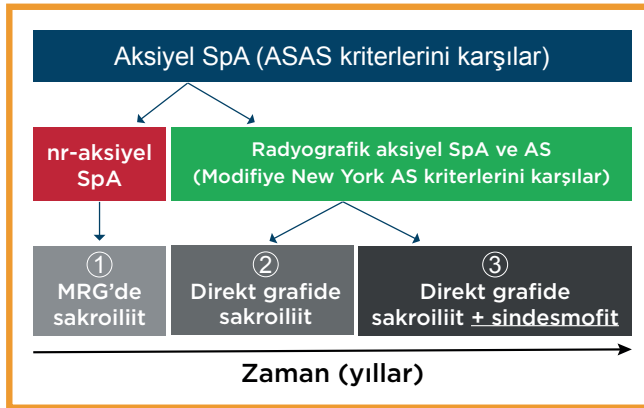
SpA; spondiloartrit, CH; Crohn hastalığı, ÜK; ülseratif kolit

+++; yüksek düzeyde yanıtlarla kanıtlanmış etkinlik, ++; kanıtlanmış etkinlik, +; sınırlı etkinlik kanıtı, -; etkinlik yok, ?; kanıt yok, (); onayı yok

inhibitörlerini tolere edemeyen hastalar için JAK inhibitörü olan tofasitinib tedavisini onaylamıştır.

Non-radyografik aksiyel spondiloartrit:

Aksiyel SpA'nın, sakroiliitin direkt grafi veya MRG'de görüntülenmesine bağlı olarak, iki alt tipi bulunmaktadır (Şekil 4). Çalışmaların çoğu radyografik aksiyel SpA hastalarında yapılmıştır ve tedavi kılavuzlarındaki ifadelerin çoğu radyografik aksiyel SpA'yı (AS gibi) hedef almaktadır.



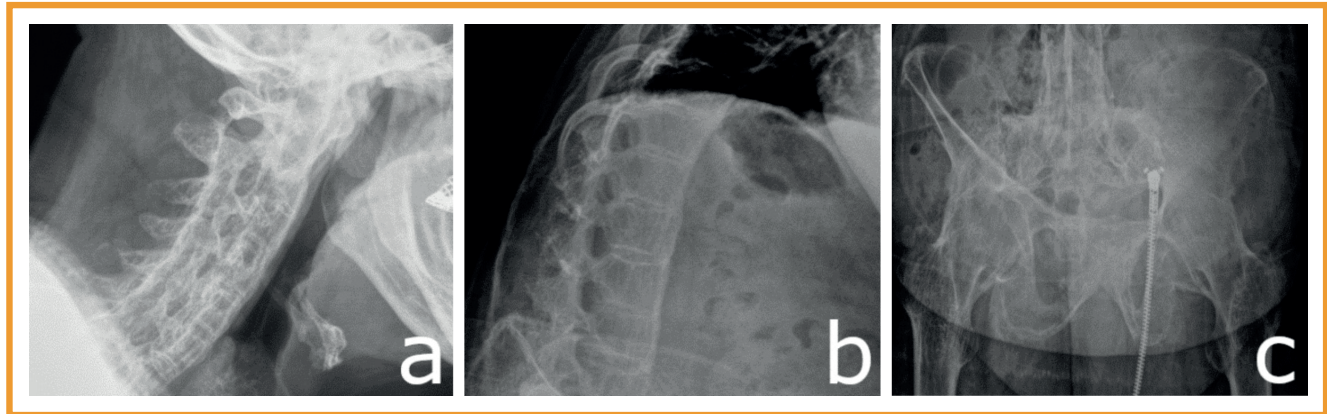
Şekil 4. Aksiyel SpA alt tipleri

SpA; spondiloartrit, AS; ankilozan spondilit, ASAS; Assessment of Spondyloarthritis International Society, nr; non-radyografik, MRG; manyetik rezonans görüntüleme

Radyografik ve non-radyografik aksiyel SpA'da NSAİ'ler benzer etkinlik göstermektedir. Biyolojik DMARD'ların non-radyografik aksiyel SpA'da etkinliğini gösteren çok sayıda klinik çalışma ve yüksek derecede kanıt mevcuttur. Biyolojik DMARD'lar arasında etkinlik açısından fark olmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, eklem dışı tutulumlar, komorbid hastalıklar ve hastaya özgü durumlar dikkate alınarak biyolojik DMARD tercihi yapılmalıdır.² Tedavi kesildiğinde yüksek oranda relaps geliştiği ve tedavinin yanında konvansiyonel DMARD verilmesinin ilaçta kalımla ilişkili olmadığını gösteren düşük derecede kanıtlar vardır. Bu nedenle, non-radyografik aksiyel SpA tedavisi, AS tedavisindeki kanıtlar doğrultusunda büyük oranda AS tedavisi ile benzerdir.²

Tedavi hedefine ulaşılan hastada farmakolojik tedavi:

Tedavide önemli noktalardan biri de remisyondaki hastalıkta tedavinin nasıl sürdürüleceğidir. Güncel tedavi önerilerine göre stabil aksiyel SpA ve AS'de NSAİ tedavisi ihtiyaç halinde kullanılmalıdır. TNF inhibitörü ile birlikte NSAİ ya da konvansiyonel DMARD tedavisi alan stabil AS'de kombine tedavi yerine tedaviye sadece TNF inhibitörü ile devam edilmelidir. Biyolojik tedavi altında stabil seyreden AS'de



Resim 1. Uzun süredir AS tanılı hastada **A.** Servikal sindesmofit görünümü, **B.** Torakolomber bölgede ince sindesmofit görünümü, **C.** Bilateral ileri derecede koksartroz ve yaygın entezopati görünümü.

biyolojik tedavi kesilmemelidir. Çünkü, çeşitli gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere göre remisyona ya da düşük hastalık aktivitesine ulaşmış hastaların biyolojik tedavileri kesildiğinde kısa sürede büyük çoğunluğunda relapslar gözlenmiştir. Benzer şekilde, sınırlı düzeyde kanıt olduğundan biyolojik tedavi altında stabil seyreden AS'de standart bir yaklaşımla biyolojik tedavi dozunun azaltılması önerilmemektedir. Ancak, uzun süre remisyonda seyreden hastalarda, hasta ile birlikte karar vererek doz azaltımı ya da tedavinin kesilmesi planlanabilir. Orijinal TNF inhibitörü kullanan stabil AS'de biyobenzer tedaviye geçiş önerilmemektedir.²

Cerrahi tedavi:

Aksiyel SpA hastalarının yaklaşık üçte birinde kalça artriti görülmektedir (Resim 1). Özellikle erken yaşta başlayan hastalıkta ve hastalığın erken döneminde görülmektedir. Aksiyel SpA'lı hastaların yaklaşık % 5'inde total kalça replasmanı gereklidir. Çeşitli çalışmalarda total kalça replasmanı yapılan hastalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle, güncel tedavi önerilerinde, kalça artrite bağlı ciddi ağrı ve fonksiyon kısıtlılığı olan hastalarda total kalça replasmanı önerilmektedir.² Ciddi kifoza olan hastalarda, elektif spinal osteotomi önerilmemektedir.²

Kaynaklar

1. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991.
2. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1599-1613.
3. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(Suppl4):iv79-iv89.
4. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):954-62.
5. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):809-16.
6. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17.
7. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65.
8. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):1438-43.
9. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1205-15.
10. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84.
11. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, et al. A randomized controlled trial to study the efficacy of sülfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):308-314.
12. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sülfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):590-6.

Doç. Dr. **Pınar Akpınar**
Prof. Dr. **İlknur Aktaş**

Aksiyel Spondiloartrit Tedavisinde Egzersiz ve Fizik Tedavi Önerileri

Giriş

Aksiyel spondiloartritler (SpA) çoğunlukla genç yaşlarda başlayan, aksiyel iskelette (omurga ve sakroiliak eklemler) daha baskın olmak üzere periferik eklem entez bölgelerinde yoğun inflamasyon sonrasında yeni kemik oluşumu ile yapısal hasara yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Bu süreç sonucunda omurgada mobilite kaybı, duruş bozukluğu, öne fleksiyon deformitesi, periferik eklemlerde eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve şekil bozukluğu gelişebilir.

Bunun sonucunda da yaşam kalitesinde azalma, iş gücü kayıpları ve sosyoekonomik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Fizik tedavi ve egzersiz uygulamaları aksiyel SpA tedavisinin önemli bir bileşenidir. 2016 ASAS-EULAR aksiyel SpA önerilerinde hastalığın mevcut belirti ve semptomlarına, eşlik eden komorbiditeler ve psikososyal faktörlere göre tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Tedavide fizyoterapiye yer verilmesi, hastaların düzenli olarak egzersiz yapmaya ve sigarayı bırakmaya teşvik edilmesi ve hastalık konusunda eğitilmesi vurgulanmaktadır.¹

2018 EULAR inflamatuvar artrit ve osteoartritli bireylerde fiziksel aktivite önerilerinde yine fiziksel aktivitenin aksiyel SpA'da tüm hastalık seyri boyunca standart bakımın ayrılmaz bir parçası olması gerektiği üzerinde durulmuş, sağlık profesyonellerinin hastayı bireysel olarak değerlendirip fiziksel aktivite önerilerini planlaması ve takip etmesi gerektiği bildirilmiştir.²

Hastalık teşhis edilir edilmez hasta eğitimi, önleyici stratejiler ve egzersizi içeren rehabilitasyon programları başlanmalıdır. Uygun duruşun korunması, çevresel ve mesleki değişiklikler, düzenli egzersiz, hasta eğitimi ve farkındalığı hastalığın zararlı etkilerini önleyebilmektedir.

Hasta Eğitimi

Tanı, prognostik ve tedavi seçeneklerini kapsayan hasta eğitim programları, daha iyi bir öz yönetim

sağlamak için oldukça önemlidir. Multidisipliner yaklaşımla hasta merkezli olarak, hastanın bağımsızlık, sosyal bütünleşme kazanması ve yaşam kalitesini iyileştirmesi sağlanmalıdır. Ayrıca hastalar, hasta toplulukları ve kendi kendine yardım grupları ile geri ödeme sistemleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Hastalar ev ve iş ortamı modifikasyonu gibi günlük yaşamdaki düzenlemeler konusunda eğitilmelidir. Uzun süre oturmaktan, uzun süre öne eğilerek çalışmaktan kaçınılması, uyku öncesinde ve sabah kalkarken en az 20-30 dakika yüzüstü yatılması, yan yatmaktan kaçınılması, ince yastık kullanılması, kitap okurken kitabın yukarı doğru bir eğimle desteklenerek boynun rahatlatılması gibi modifikasyonlar hakkında hastaya eğitim verilmelidir. Ofis ortamında çalışma sandalyeleri ve masalarını uygun duruşu korumak için ayarlamaları, sürüş konforu için geniş dikiz aynaları ve prizma gözlükleri kullanmaları önerilir. Gerekliğinde yardımcı ekipman ve ortez kullanımı desteklenmelidir (Resim 1). Uygun, etkili ve düzenli egzersiz için yeterli yönlendirme yapılmalıdır.³



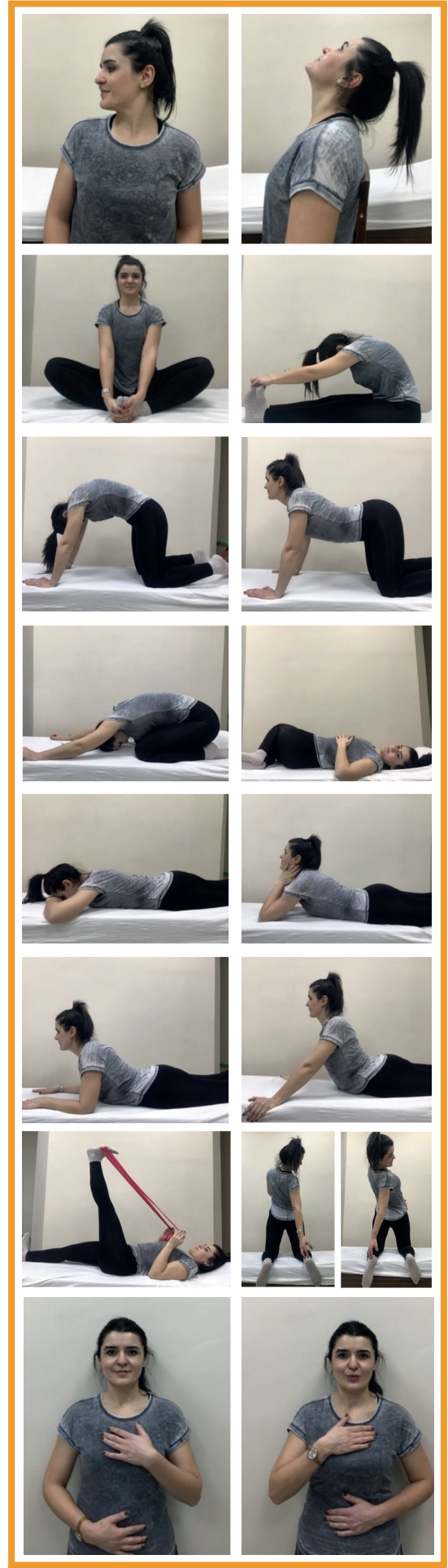
Resim 1. Aksiyel spondiloartritte günlük yaşam aktivitelerinde kullanılan cihaz ve destekler.

Egzersiz

Aksiyel SpA'ya bağlı oluşan yapısal bozuklukta, kalçalar, dizler ve gövdede öne fleksiyon deformitesi, torakal kifozda artış, lomber lordozda düzleşme gözlenir. Boyun öne protrüde pozisyonundadır. Kostakondral eklemlerde ossifikasyona bağlı solunum sırasında göğüs ekspansiyon olamaz ve sığ bir solunum gerçekleşir. Tüm bu patolojileri düzeltmek amacıyla egzersiz programları omurga ve kök eklemlerinin esnetilmesi ve gerilmesi, kas kuvvetlendirme, postür ve solunum egzersizlerini içermelidir (Resim 2). Aerobik kapasiteyi artırıcı egzersizler, kardiyorespiratuar sistemi desteklemek amacıyla mutlaka eklenmelidir.

Aksiyel SpA'da düzenli egzersizin semptomlar üzerine olumlu etkisi yıllardır bilinmektedir. Bireysel, grup, su içi, evde ve denetimli egzersizler gibi farklı türlerde egzersizler tanımlanmış ve çalışılmışsa da hangi tür egzersizin daha etkili olduğu net değildir. Aksiyel SpA'lı hastalar genellikle genç ve çalışma hayatı içindedir. Bu nedenle evde yapılan egzersizler pratiktir ve zaman açısından verimlidir. Düzenli ev temelli egzersizler sadece ağrıyı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda spinal sertliği, göğüs ekspansiyonunu ve yaşam kalitesini de iyileştirir. Egzersizlerin optimum süresi ve yoğunluğu net değildir. Egzersizlerin olumlu etkileri hastalar tarafından fark edilip bilinse de uyumları düşüktür. Bu yüzden motivasyon önemlidir. Denetim altında yapılan grup egzersizlerinin motivasyonu artırarak depresyon ve fonksiyonelliği iyileştirmede ev egzersizinden daha etkili olduğu saptanan çalışmaların⁴ yanında fark saptanmayan çalışmalar da⁵ olduğundan, evde yapılan egzersizlerin daha ucuz, daha kolay ve denetimli egzersiz kadar etkili olduğu ve hastalar tarafından daha çok tercih edildiği belirtilmektedir. Ayrıca biyolojik ilaçların ağrı ve yorgunluğu azaltarak egzersize sinerjik etki yaptığı, dolayısıyla motivasyonu ve uyumu artırdığı bildirilmektedir.⁶

2008 Cochrane sistematik incelemesinde ankilozan spondilit için fizyoterapinin haftada 5 ila 7 gün, günde en az 30 dakika gerçekleştirilen ev egzersizi ve/veya eğlence programlarının ağrı ve sertliğin iyileştirilmesinde ve işlevin korunmasında etkili olduğunu belirtilmektedir. Bireyselleştirilmiş ev temelli egzersizler veya denetimli



Resim 2. Aksiyel spondiloartritte önerilen egzersizler.

egzersizlerin egzersiz yapmamaya göre üstün olduğu; denetimli grup egzersizlerinin ev egzersizlerinden daha üstün olduğu ve spa (sauna, termal su) ve grup fizyoterapisi kombinasyonunun, tek başına grup fizyoterapisinden daha üstün olduğu belirtilmiştir.⁷ 2019 Cochrane sistematik incelemesinde egzersiz yapmamaya kıyasla egzersiz programlarının işlevselliği artırdığı, ağrıyı azaltabileceği ve hasta tarafından değerlendirilen hastalık aktivitesini azalttığına dair orta ila düşük derecede kanıt bulunmuştur. Spinal hareketlilik ve yorgunluk üzerine etkisinin ise belirsiz olduğu belirtilmiştir.⁸

Dünder ve arkadaşlarının 69 ankilozan spondilit hastasında su içi yapılan egzersizler ile karada yapılan ev egzersizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, su içi egzersiz yapılan grupta hastaların ağrı skorlarında ve yaşam kalitelerinde daha fazla iyileşme saptanmıştır ($p < 0,05$).⁹ Vücut ağırlığının ortadan kaldırıldığı su içi egzersizlerde, suyun kaldırma kuvveti ile kemikler, eklemler ve kaslar üzerindeki basınç azalacağından hareketler kolaylaşmaktadır. Karapolat ve ark. 45 ankilozan spondilit hastasını 3 gruba randomize ederek, grup 1'e konvansiyonel egzersizler (omurga ve kök eklemlerin esnetilmesi ve gerilmesi, kas kuvvetlendirme, postür ve solunum egzersizleri) 30 dk/gün ve su içi egzersizler 30 dk/gün, grup 2'ye konvansiyonel egzersizler ve yürüyüş 30 dk/gün, grup 3'e sadece konvansiyonel egzersizler fizyoterapist tarafından detaylı eğitim verilerek uygulanmıştır. 6 hafta sonunda her 3 grupta vital kapasite, zorlu vital kapasite ve Nottingham Sağlık Profili enerji, emosyonel durum ve mobilite alt gruplarında iyileşme gözlemlenirken sadece grup 1'de göğüs ekspansiyonunda iyileşme saptanmıştır. Maksimum oksijen tüketimi ve 6 dk yürüme testinde ise grup 1 ve grup 2'de iyileşme saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada ise, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve 6 dk yürüme testi sonuçlarında grup 1'de, grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p < 0,05$).¹⁰

Yoga, tai chi ve pilates egzersizlerinin iyi duruşu teşvik edip, esnekliği artırdığından SpA'da yararlı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{11,12} Aksiyel SpA'da ev egzersiz programı ile yin yoga'nın etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada tüm olgulara ev egzersiz programı verilmiş, bir gruba ilave olarak haftada 3 gün 2 ay süresince yin yoga yaptırılmıştır. Yoga grubunda; BASDAİ, Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketi (ASQoL), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) parametrelerinde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir ($p < 0,05$).¹³

Aksiyel SpA'da egzersiz hastalık aktivitesi ve fonksiyonelliği iyileştirmesinin yanında kardiyovasküler riskin azaltılması, osteoporozun önlenmesi ve solunum fonksiyonunun iyileştirilmesi için yararlıdır. Aksiyel SpA'lı hastalarda inme ve miyokard enfarktüsü de dahil olmak üzere kardiyovasküler olay riskinde artış vardır.¹⁴ Çok merkezli, randomize kontrollü bir araştırmada, yüksek yoğunluklu kardiyorespiratuar ve kuvvet egzersizlerinin, aksiyel SpA'lı hastalarda hastalık aktivitesini azalttığı ve hem fiziksel fonksiyonu hem de kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiği saptanmıştır.¹⁵ Azalmış kemik mineral yoğunluğu, uzun hastalık süresi olan aksiyel SpA'lı hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Fiziksel aktivitenin, kasları güçlendirmenin, dengeyi iyileştirmenin ve genel düşme ve kırık riskini azaltmanın yanı sıra kemik oluşumunu uyarak osteoporozu önlediği gösterilmiştir.¹⁴ Kostosternal ve manubriosternal eklemlerdeki torasik omurga tutulumu ve entezit, azalmış vital kapasite ve zorlu ekspiratuar hacim ile göğüs ağrısına ve kısıtlayıcı akciğer hastalığına neden olabilir. Egzersiz, vital kapasiteyi ve zorlu ekspiratuar hacmi artırabilir ve torasik ankilozu sınırlandırabilir.¹⁴

Hastalar spor ve eğlence aktivitelerine katılmaya teşvik edilmelidir. Travma riski yüksek temas sporlarından (hentbol, basketbol, futbol gibi) kaçınılmalıdır. Egzersizler yaşam boyu alışkanlık haline getirilmelidir.

Fizik Tedavi Uygulamaları

Fizik tedavi uygulamaları aksiyel SpA'nın nonfarmakolojik tedavisinde önemli yer tutar. Hastaların durumuna göre yüzeysel sıcak-soğuk uygulamalar, derin ısıtıcı ajanlar, analjezik akımlar gibi fizik tedavi yöntemleri ağrı yönetiminde, eklem hareket açıklığının artırılmasında ve egzersizlerin daha kolay yapılmasında yardımcı olur.

Terapötik ısı, kas gevşemesi, ağrının kesilmesi, katılığın azaltılması ve lokal dolaşımın artırılması için kullanılır. Sıcak paketler, infraruj, parafin gibi yüzeysel ısıtıcı uygulamalar yapılabildiği gibi tedavi edici ultrason, kısa dalga diatermi ve mikrodalga gibi ligamanların kemiğe yapışma yerlerine, entez bölgelerine kadar ulaşabilen derin ısıtıcı uygulamalar da kullanılabilir. Bu uygulamalar, kronik hasara uğramış yapılarda enflamasyonu giderme, ağrıyı azaltma ve esnekliği artırmada etkilidir.³

Karamanlioğlu ve ark. tarafından yapılan aksiyel SpA hastalarında tedavi edici ultrasonun etkinliğini göstermek üzere planladıkları randomize kontrollü çalışmalarında, olgular iki gruba ayrılmış, tüm olgulara egzersiz verilmiş, bir gruba egzersizin yanı sıra servikal, dorsal ve lomber bölgeye tedavi edici ultrason uygulaması yapılmıştır. Ultrason ve egzersiz tedavisi alan grupta BASMI, tragus-duvar mesafesi, hasta, doktor global değerlendirmesi, ASQoL, BASDAİ, Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)- eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ASDAS C-reaktif protein (CRP), lomber yana eğilme, Modifiye Schöber testi ve ağrıda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptamışlardır ($p < 0,05$).¹⁶ İnfrared saunanın etkilerini araştıran farklı bir pilot çalışmada 18 aksiyel SpA hastasına

infrared kabininde (55 °C sıcaklıkta 30 dakika) haftada iki kez 4 hafta boyunca tüm vücuda uygulama yapılmıştır. Uygulamanın hemen ardından ağrı ve sertlikte önemli azalma saptanmış ($p < 0,05$), ancak bu etkiler 4 hafta sonra korunmamıştır.¹⁷

Soğuk uygulamanın da analjezik ve antienflamatuar etkisi vardır, doku travmasına inflamatuvar yanıtı azaltır. Terapötik lokal soğuk uygulamanın fizyolojik etkisi hem yüzeysel hem de eklem içi dokularda vazokonstriksiyon, lokal metabolizmanın azalması, sinir iletiminde ve ateşleme hızında yavaşlamadır. Soğuk paketler, buz masajı, immersiyon veya spreyler ile uygulanır.³ Özellikle hastalık aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde, periferik eklemlerde efüzyon varlığında soğuk uygulama hem enflamasyonu azaltır hem de analjezik etki yapar.

Elektroterapi kasları, sinirleri veya her ikisini birden uyarmak için elektriğin tedavi amacıyla kullanımıdır. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) en yaygın kullanılan elektroanaljezi yöntemidir. Kapı kontrol teorisi, endorfin aktivasyonu, periferik sinir ileti hızının azalması ve ağrı eşiğinin artması ile primer, vasomotor etkiyle sekonder analjezi sağlar. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, egzersiz ve TENS uygulanan grup ile sadece egzersiz uygulanan grup arasında 6 hafta sonunda Görsel Ağrı Skalası (VAS), BASFI ve ASQoL skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).¹⁸ Bu konuda çalışmalar yetersizdir ve prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hidroterapi suyun sıvı, buhar ve buz olarak, sıcak veya soğuk uygulamalar şeklinde tedavi amacıyla kullanımıdır. Dejeneratif eklem ve omurga hastalıklarında gergin kasları gevşetir, kas dengesini geliştirmek için bir program ile birleştirildiğinde etkisi sürdürülebilir hale gelir. Hidroterapi birçok tedavi programına ilave edilebilir. Balneoterapi mineralli ve termal sular,

peloidler (çamurlar) ve gazlar gibi balneolojik unsurların banyo, içme ve inhalasyon şeklinde kullanılması ile yapılan tedavi yöntemidir. Balneoterapi ile dorsal boynuz seviyesinde ağrı algısı bloke olur ve opioid salgılanması uyarılır; mineraller, tuzlar ve gaz halindeki bileşikler ise deriden emilip ilgili vücut bölgelerine taşınarak metabolizmayı ve immüniteyi modüle edebilir. Kükürtün antiinflamatuvar olduğu bildirilmektedir.^{19,20}

2021 yılında yayınlanan bir meta analizde, su tedavisinin, hastalık aktivitesini azaltarak ve ağrıyı hafifleterek ankilozan spondilit hastalarına fayda sağlayabildiği belirtilmektedir.²¹

Bestaş ve ark. 2022 yılında yayınlanan çalışmalarında; 60 ankilozan spondilit hastasını 3 gruba randomize ederek, 1. gruba 20 dk/gün tüm vücut balneoterapi, 2. gruba fizyoterapist eşliğinde 60 dk/gün su içi egzersiz programı, 3. gruba fizyoterapist eşliğinde 60 dk/gün karada egzersiz programını haftada 5 gün, 4 hafta boyunca uygulamışlardır. 4 ve 12 hafta sonra tüm gruplarda BASFi, Maastricht Ankilozan Spondilit Entezit Skoru (MASES), BASMI, BASDAI ve ASQoL skorlarında iyileşme gözlemlenirken ($p < 0,001$), gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 2'de göğüs ekspansiyonunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p < 0,05$). FSS değerlerinde tüm gruplarda iyileşme saptanırken 4. hafta değerlendirmelerinde 3. grupta daha fazla anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p < 0,001$). Tüm gruplarda PSQI skorlarında iyileşme saptanırken, grup 1 ve 2'de uyku gecikmesinde, grup 3'te ise uyku süresinde daha fazla iyileşme saptanmıştır ($p < 0,001$). ASDAS- CRP değerlerinde tüm gruplarda iyileşme saptanırken 4. hafta değerlendirmelerinde grup 3'te daha fazla anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p < 0,001$).²²

Kas fleksibilitesini sağlamak ve hareketliliği geliştirmek amacıyla çeşitli eklem mobilizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Böylece kas

denge-sizliğinin korunduğu bilinmektedir. İş uğraşı terapileri ve manuel terapinin ankilozan spondilitli hastalarda etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴

Sonuç olarak, aksiyel SpA'lı hastalarda ağrıyı azaltmak, omurga esnekliğini korumak, postural deformiteleri önlemek, kas gücünü artırmak ve endüransı korumak için fizik tedavi uygulamaları ve egzersizler önemlidir. Medikal tedaviler ile birlikte kullanıldığında ispatlanmış sinerjistik etkilere sahiptir. Bu nedenle, fizik tedavi uygulamaları ve egzersizler aksiyel SpA tedavi yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır.

Kaynaklar

1. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-991.
2. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1251-1260.
3. Şendur ÖF, Berkit İK, Rehabilitasyonun prensipleri. Çeviri Editörleri: Arasıl T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K, Romatoloji (Hochberg) 4. Baskı (2011). Nobel, Ankara, ss.557-568.
4. Analay Y, Özcan E, Karan A, et al. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil*. 2003;17(6):631-6.
5. Karapolat, H, Akkoc, Y, Sarı, İ. et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol* 2008;27:695-700.
6. Akgül O, Kilic E, Kilic G, Özgöçmen, S. Physiotherapy and rehabilitation in ankylosing spondylitis: Is it still the mainstay of management in the era of biologics? Review. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;8:579-584.
7. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:1-56.
8. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019;10:1-82

9. Dunder U, Solak O, Toktas H, et al. Effect of aquatic exercise on ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2014;34(11):1505-11.
10. Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, et al. Are swimming or aerobic exercise better than conventional exercise in ankylosing spondylitis patients? A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(4):449-57.
11. Cetin SY, Calik BB, Ayan A, et al. The effectiveness of 10-Tai Chi movements in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor α therapy: A randomized controlled trial, *European Journal of Integrative Medicine*, 2020;39:1876-3820
12. Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, et al. Effect of Pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):2093-9.
13. Kaya E, Aktaş İ, Özkan FÜ, et al. PS-15 Aksiyel Spondiloartritli Hastalarda Yin Yoga ve konvansiyonel Egzersizlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uluslararası Katılımlı Türk Romatoloji Kongresi. E kongre-PS-15. 13-15 Kasım 2020
14. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetche T et al. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018;99(2):383-389.
15. Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentred randomised trial of 100 patients. *Br J Sports Med.* 2020;54(5):1-17.
16. Karamanlioglu DS, Aktas I, Ozkan FU, et al. Effectiveness of ultrasound treatment applied with exercise therapy on patients with ankylosing spondylitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2016;36(5):653-61.
17. Oosterveld FGJ, Rasker JJ, Floors M, et al. Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:29-34.
18. Chen FC, Jin ZL, Wang DF. A retrospective study of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain following ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):11265.
19. Schmidt KL. Scientific basis of spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatol Europe* 1995;24:136-40.
20. Altan L, Bingöl U, Aslan M, et al. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(4):283-9.
21. Liang Z, Fu C, Zhang Q, et al. Effects of water therapy on disease activity, functional capacity, spinal mobility and severity of pain in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Disability and Rehabilitation*, 2021;43(7): 895-902.
22. Bestas E, Dunder U, Kohen T, et al. The comparison of effects of balneotherapy, water-based and land-based exercises on disease activity, symptoms, sleep quality, quality of life and serum sclerostin level in patients with ankylosing spondylitis: A prospective, randomized study. *Arch Rheumatol* 2022;37(x):i-x. Received: June 01, 2021 Accepted: September 27, 2021 Published online: December 24, 2021.

Uzm. Dr. **Arzu Atıcı**
Prof. Dr. **İlknur Aktaş**

Spondilartritlerde Sakroiliak Eklem Enjeksiyonları

Aksiyel spondiloartrit (SpA), çoğunlukla sakroiliak eklemden (SİE) sakroileit ile başlayan, aksiyel iskelet ve periferik eklem entez bölgelerinde entezit ve sindezmozitler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılır. Farmakolojik yöntemler arasında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), TNF inhibitörleri (TNFi), IL-17 inhibitörleri (IL17i) ve tofasitinib, aksiyel SpA tedavileri uygulanmaktadır.^{2,3} Gebelerde, medikal tedavi kullanamayan hastalarda, pandemi veya diğer nedenlerle tedavi devamı sağlanamayan durumlarda veya medikal tedaviye rağmen izole aktif sakroileit durumunda lokal kortikosteroid (KS) enjeksiyonları önerilmektedir.^{3,4} Literatürde SİE'ye lokal TNFi uygulamalarıyla ilgili makaleler de bulunmaktadır.^{4,5} Bu makalelerden birinde aksiyel SpA tanısı almış 16 hastanın SİE'nin sinoviyal bölgesine bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde 25 mg etanersept enjeksiyonu, 0., 4., 8. haftalarda olmak üzere 3 doz

yapılmıştır. Olgular 8. ve 12. haftalarda, sakroiliak tek foton emisyon BT (SPECT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildiğinde tüm hastalarda ödem ve yağlı değişikliklerde azalma, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksinde (BASDAİ) iyileşme ve SİE TNF alfa ve TGF beta mRNA'nın doku ekspresyonunda da azalma gözlenmiş, ayrıca olgulara herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.⁶ Yine farklı bir çalışmada MRG'de aktif bilateral sakroiliiti olan 7 hastanın sinoviyal SİE'ye 20 mg infliximab enjeksiyonu sonrası 12. ve 24. hafta değerlendirmelerinde ağrı, sertlik, BASDAİ'de önemli iyileşme bulunmuştur.⁷

Literatür incelendiğinde aksiyel SpA'da ilk olarak SİE'ye KS uygulamasının 1992 yılında Maugars ve ark. tarafından yapıldığını görmekteyiz. Bu çalışmada 22 hastaya floroskopi eşliğinde SİE'nin sinoviyal bölgesine enjeksiyon yapılmış, enjeksiyon sonrası olgular durumlarını %79,2- çok iyi, %81- iyi olarak bildirmiştir. Uzun takipte, 9 ay sonraki kontrolde 14 olguda iyilik halinin devam ettiğini görülmüştür.⁸ SİE'ye KS uygulaması ile ilgili olarak ilk plasebo kontrollü çalışma ise aksiyel SpA tanısı ile takip edilen antiinflamatuvar tedavi ile ağrısı kontrol edilemeyen hastalar üzerinde yapılmıştır. Birinci ay sonunda KS grubunda ağrı ve NSAİİ kullanımında kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit edilmiş, olguların %60'ında 3. ve 6. ayda iyilik halinin korunduğu görülmüştür.⁹ Yine Braun ve ark. tarafından 30 hastanın 54 SİE sinoviyal bölümüne BT eşliğinde KS enjeksiyonu yapılan diğer bir çalışmada, enjeksiyon sonrası 8,9 ± 5,3 ay takiple olguların inflamatuvar bel ağrısında %83 azalma tespit edilmiştir. Ayrıca olguların SİE'lerinde akut ve kronik inflamatuvar değişiklikler dinamik

MRG ile enjeksiyon öncesi incelenmiş, enjeksiyon sonrası kontrollerde olguların %77,8'inde akut inflamatuvar değişikliklerde azalma gösterilmiştir.¹⁰ Farklı çalışmalarda da aktif sakroiliiti olan SpA hastalarında sinoviyal SİE'ye KS enjeksiyonları etkili bulunmuştur.^{11,12}

SİE periartiküler enjeksiyonlarının da etkinliği literatürde incelenmiştir. Luukkainen ve ark. aktif sakroiliiti olan 20 SpA hastasına periartiküler KS enjeksiyonu uygulamış, plasebo grubuna kıyasla KS grubunda ağrı skorlarında anlamlı iyileşme bulmuştur.¹³ SİE sinoviyal bölge ile periartiküler enjeksiyonların etkinliğini değerlendiren birebir karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. SİE sinoviyal bölgeye enjeksiyon yapılmak üzere işlem yapılmış, ancak eklem dışı yapılara dağılım olan çalışma sonuçları değerlendirilerek konu hakkında fikir sahibi olunmuştur. Bu çalışmalardan birinde Hartung ve ark. SİE sinoviyal ve periartiküler KS enjeksiyonları arasında etkinlik açısından fark olmadığını vurgulamıştır.¹⁴ Farklı bir çalışmada yine sinoviyal bölge ve periartiküler enjeksiyon grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁵

Bunun karşısı görüş bildiren çalışmalar da vardır. Althoff ve ark. aktif sakroiliiti olan 29 SpA hastasında sinoviyal (n=22) ve periartiküler (n=7) bölgeye KS enjeksiyonları yapmış, periartiküler grupta ağrıda belirgin bir azalma gözlemlememiştir. Araştırmacılar, periartiküler enjeksiyonların ancak sinoviyal bölgeye enjeksiyon yapılamayan ankiloze eklemlerde veya posterior ligamentöz yapılarda entezitlerin yoğun olduğu durumlarda faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁶

Ancak, periartiküler kavramı literatürde tam açıklığa kavuşmamıştır. Murakami ve ark. periartiküler bölgeyi SİE'nin üst 2/3 ligamantöz bölgesi olarak tanımlarken,¹⁷ Althoff ve arkadaşlarının çalışmalarında, retroartiküler alanı periartiküler olarak kabul edilmiştir.¹⁶ Hartung ve ark. ise posterior yumuşak dokuları periartiküler olarak tanımlamıştır.¹⁴

SİE'nin üst 2/3 ligamantöz bölgesinin periartiküler bölge olarak tanımlandığı 10 hasta üzerinde yapılan ön çalışmada sinoviyal ve ligamantöz bölgeye uygulanan KS enjeksiyonlarının ağrı üzerine etkinliği arasında fark bulunmamıştır.¹⁸

Periartiküler bölge yukarıdaki çalışmalarda anlaşıldığı kadarıyla ligamanların yoğun olarak gözlendiği alandır. Ligamantöz yapılar mekanoreseptörlerin ve nosiseptörlerin yoğun olduğu bölgedir ve ağrı kaynağı olabilir.¹⁹ Aynı zamanda bu alanlar inflamasyonun yoğun olarak gözlendiği entez bölgeleridir. Aktif sakroiliitte dupleks ve renkli Doppler ultrasonografik bulguların incelendiği bir çalışmada; SİE entez bölgelerinde yoğun vaskülarizasyon gözlenmiştir.²⁰ Tüm bu bilgiler ışığında SpA hastalarında SİE enjeksiyonları planlanırken SİE'nin ligamantöz yapılarının ihmal edilmemesi gerektiğini söyleyebiliriz. Periartiküler bölge tanımlaması çalışmaların etkinliğini değerlendirme ve literatürde dil birliği açısından önemlidir.²¹

Ultrason Eşliğinde Sakroiliak Eklem Enjeksiyonları

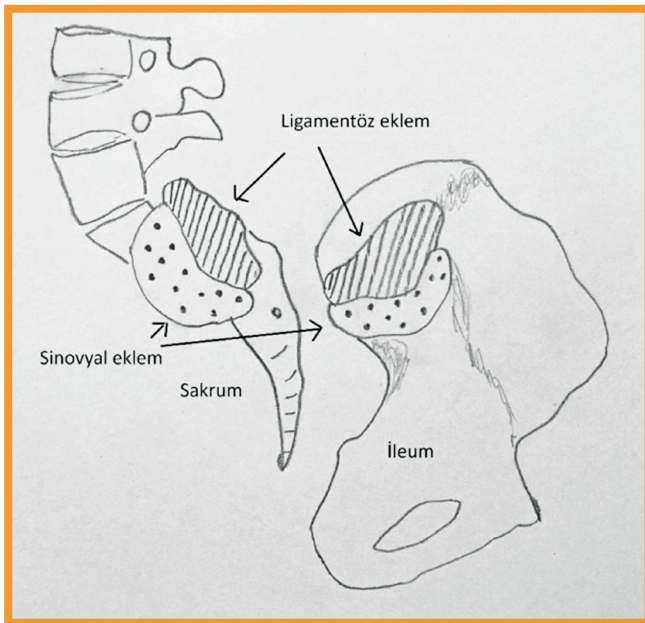
Görüntüleme olmadan SİE enjeksiyonlarının doğruluğu düşük olduğundan BT, floroskopi, MRG ve

ultrason (US) eşliğinde enjeksiyonlar yapılabilir.²² US eşliğinde yapılan enjeksiyon, güvenli, hızlı, uygulaması kolay, radyasyon içermeyen, muayene ortamında uygulamanın yapılmasına izin veren bir yöntemdir.^{23,24} Vasküler yapıları da eş zamanlı göstererek daha güvenli bir enjeksiyon yapmamızı sağlar. Enjeksiyon yöntemlerini daha iyi anlamak açısından SİE anatomisini iyi bilmek gereklidir. SİE, aksiyel iskeletin yükünü dengeli olarak alt ekstremitelere aktaran ve yer reaksiyonunu karşılayan fonksiyonel olarak önemli bir eklemdir. Sakrum, ilium ile bilateral eklemleşerek SİE'yi yapar, iskium ve pubis kemiklerinden oluşan pelvik çemberi birleştirir. Eklem, inferior ve anterior kısmını oluşturan diartrodial, sinovyal bölge ve superior ve posteriorunu oluşturan ve güçlü bağlardan oluşan ligamentöz bölge olmak üzere iki bölümden oluşur (Resim 1).²⁵ Ligamantöz bölge, güçlü ligamanlar sayesinde SİE'yi stabilize eder. Sakrum ve ilium arasındaki ana bağlantıyı interosseöz sakroiliak ligaman oluşturur, eklem posterior superior düzensiz boşluğunu doldurur. Vücuttaki en güçlü ligamandır ve sakrumun anterior ve inferior hareketini engeller. Anterior sakroiliak ligaman eklem ön yüzünü, posterior sakroiliak ligaman eklem arka yüzünü kaplar. Sakrotüberöz, sakrospinöz ve iliolumber ligaman eklem çok yönlü yapısal stabilite sağlar. Sinoviyal eklem eklem 1/3 alt kısmında yer alır. C veya L şeklinde eklem önüne doğru kıvrılır. Hyalen kartilaj ile kaplıdır, içinde sinoviyal sıvı barındırır ve fibröz bir kapsül ile çevrilidir (Resim 1).

SİE'de üç eksen etrafında çoğunlukla 0-1° arası ve 3°'den az bir hareket vardır. Çoğunlukla 1-2 mm translasyonel kaymalar

gözlenir. SİE'de ilium ve sakrum arasındaki nutasyon olarak bilinen iliumun arkaya ve aşağıya doğru hareketi sırasında sakrumun öne ve aşağıya doğru hareketi ve kontrnutasyon hareketleri gözlenir.²⁵

US ile SİE enjeksiyonunda öncelikle hasta yapılan girişim ile ilgili bilgilendirilir ve onam formu doldurulur. Hasta pron pozisyonunda yatırılır. Karın altına bir yastık konulması görüntünün daha netleşmesini sağlar. Derin yapıları daha iyi görüntülemek ve geniş kesitsel görüntü aldığı için konveks prob tercih edilir. Frekansı 2,5-6 MHz arasında olacak şekilde ayarlanır.²⁶ Enjeksiyon yapılacak alan batikon ile temizlenir. Prob jel ile kaplandıktan sonra şeffaf bir örtü ile kapatılıp batikon ile steril hale getirilir. Enjeksiyon yapılacak alana steril ultrason jeli sürülür. Bu işlemler iyi bir görüntü almak ve steril bir enjeksiyon yapmak açısından önemlidir.



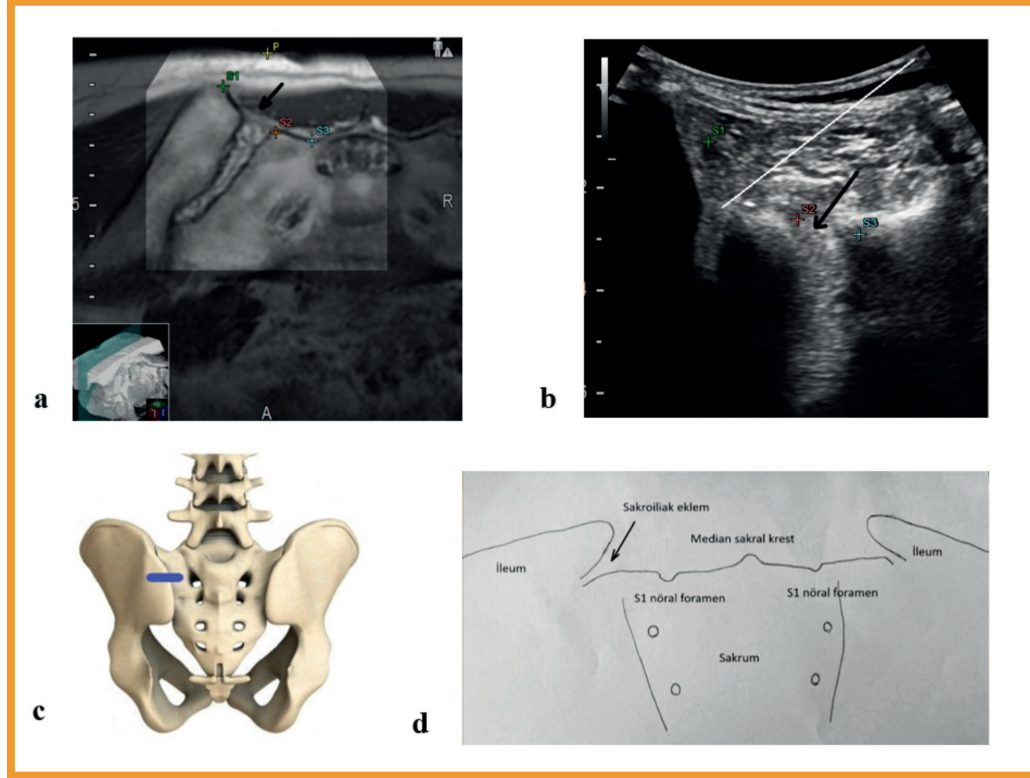
Resim 1. İlium ve sakrum üzerinde sakroiliak eklem. Çizim, ilium ve sakrumun anatomik yapılarını göstermektedir. İlium, alt kısmında bir oval delik (ilium forameni) ile karakterizedir. Sakrum, üst kısmında bir dairesel delik (sakral foramen) ile karakterizedir. İlium ve sakrum arasında, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) görülmektedir. Çizim, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) göstermektedir. İlium ve sakrum arasında, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) görülmektedir.

Ligamentöz Bölge Enjeksiyonu

Prob transvers tutularak öncelikle lateralde spiniliaka posterior superior, mediale 5. lomber vertebranın spinöz çıkıntısı görüntülenir. Daha sonra prob sakrumun median sakral krestini görecek şekilde hafifçe aşağı kaydırılır. Bu seviyeden sakrumun 1. nöral foramenini gösterecek şekilde prob laterale doğru kaydırılır. Ultrason ekranında sakral nöral foramen sakral kanadın hiperekoik konturunda bir kırılma olarak görüntülenir. 1. sakral nöral foramenin hemen lateralinde kalan sakrum ile iliumu hiperekoik konturu arasında bulunan hipoekoik alan sakroiliak eklem. Çizim, ilium ve sakrumun anatomik yapılarını göstermektedir. İlium, alt kısmında bir oval delik (ilium forameni) ile karakterizedir. Sakrum, üst kısmında bir dairesel delik (sakral foramen) ile karakterizedir. İlium ve sakrum arasında, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) görülmektedir. Çizim, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) göstermektedir. İlium ve sakrum arasında, iliumun arkasına ve sakrumun önüne doğru uzanan bir yapı (sakroiliak eklem) görülmektedir.

Sinovyal Bölge Enjeksiyonu

Sakrumun 1. nöral forameni yukarıda izlenen yol ile görüntülendikten sonra prob 2. sakralforameni görüntülemek için çok hafif kaudale doğru ilerletilir. İlium ve sakruma ait görüntü ligamentöz bölümden farklı olarak aynı seviyede izlenir (Resim 4). Enjeksiyon için ligamentöz bölümde olduğu gibi, sakrum ve ilium arasındaki hipoekoik alan hedeflenir.²⁴ İğne girişi proba paralel teknik veya proba dik teknik (out of plane) olabilir.

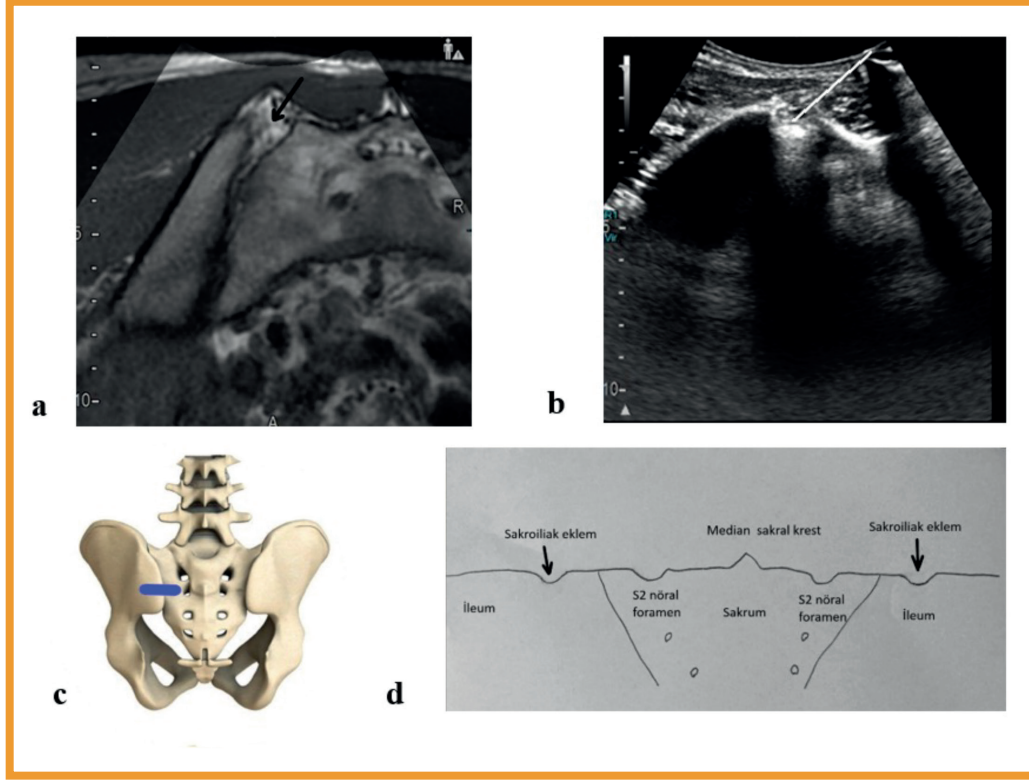


Resim 2. **a:** T1 aksiyel kesitte sol sakroiliak eklemin ligamentöz bölümünün Manyetik rezonans görüntüsü. Sakroiliak eklem siyah okla gösterilmiştir. **b:** Ultrason görüntüsü: Sol sakroiliak eklemin ligamentöz bölümüne iğnenin giriş yeri (proba paralel teknikle, medialden laterale doğru) beyaz çizgi ile, 1. sakral nöral foramen siyah okla gösterilmiştir. **c:** Ultrason probunun 1. sakral nöral foramen seviyesinde ligamentöz bölümünü göstermek için pozisyonu **d:** Sakroiliak eklemin ligamentöz bölümünün şematik görünümü.



Resim 3. Proba paralel teknikle sağ sakroiliak eklem ligamentöz bölüme iğnenin girişi görülmektedir.

KS enjeksiyonu için prednizolon, triamsinolon veya betametazon kullanılabilir.⁴ Analjezik etki hemen elde edilmek isteniyorsa lokal anestetik eklenebilir. Kullanılan iğne hastanın yağ dokusunun kalınlığına göre değişir. Derinlik US cihazından izlenerek iğne uzunluğuna karar verilir. Enjeksiyon öncesi negatif aspirasyon testi vasküler yapıların varlığı düşünülerek mutlaka yapılmalıdır. US ile SİE enjeksiyonunun eklem içi doğruluğu değerlendirilen çalışmalar %70-96 oranında eklem içine ulaşıldığını göstermiştir.^{15,16,23,27,28}



Resim 4. **a:** Sakroiliak eklem sinoviyal bölümünün T1 aksiyel kesit manyetik rezonans görüntüsü, sakroiliak eklem siyah okla gösterilmiştir. **b:** Ultrason görüntüsü: Sol sakroiliak eklem sinoviyal bölümüne iğnenin giriş yeri (proba paralel teknikle, medialden laterale doğru) beyaz çizgi ile gösterilmiştir, **c:** Ultrason probunun 2. sakral nöral foramen seviyesinde sinoviyal bölümünü göstermek için pozisyonu **d:** Sakroiliak eklem sinoviyal bölümünün şematik görünümü.

Başarısız olan enjeksiyonların SiE'in anatomik darlığına, kemik spur varlığına ve olguların aşırı kilolu olmasına bağlı olduğu ifade edilmiştir. Soneji ve ark. yaptıkları çalışmalarda US kılavuzluğunda SiE enjeksiyonunu floroskopiyle doğrulamışlar ve tek başına floroskopi ile yapılan SiE enjeksiyonlarına benzer doğruluk ve etkinliğe sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.²⁹

Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet (London, England) 2017;390(10089):73-84.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76:978-91.
3. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis care&research 2019;71(10):1285-99.
4. Wendling D. Local sacroiliac injections in the treatment of spondyloarthritis. What is the evidence? Joint Bone Spine. 2020;87(3):209-13.

5. O'Shea FD, Haroon N, Salonen DC, et al. Clinical and radiographic response to a local infliximab injection in a patient with chronic sacroiliitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5:171-3.
6. Cui Y, Xiao Z, Shuxia W, et al. Computed tomography guided intra-articular injection of etanercept in the sacroiliac joint is an effective mode of treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:229-32.
7. Soliman E, El-Tantawi G, Matrawy K, et al. Local infliximab injection of sacroiliac joints in non-radiographic axial spondyloarthritis: impact on clinical and magnetic resonance imaging parameters of disease activity. *Mod Rheumatol*. 2015;25:421-6.
8. Maugars Y, Mathis C, Vilon P, et al. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1992;35(5):564-8.
9. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(8):767-70.
10. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 1996;23(4):659-64.
11. Bollow M, Braun J, Taupitz M, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection in to the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *Journal of computer assisted tomography* 1996;20(4):512-21.
12. Nam B, Kim TH, Lee SW, et al. Efficacy and safety of intra-articular sacroiliac glucocorticoid injections in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):e26-e32.
13. Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(1):88-90.
14. Hartung W, Ross CJ, Straub R, et al. Ultrasound-guided sacroiliac joint injection in patients with established sacroiliitis: precise IA injection verified by I scanning does not predict clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1479-82.
15. Fouad AZ, Ayad AE, Tawfik KAW, et al. The success rate of ultrasound guided sacroiliac joint steroid injections in sacroiliitis. Are we getting better? *Pain Pract*. 2021;21(4):404-10.
16. Althoff CE, Bollow M, Feist E, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1079-84.
17. Murakami E, Tanaka Y, Aizawa T, et al. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study. *J Orthop Sci*. 2007;12(3):274-80.
18. Sari K, Aktas I, Ozkan FÜ, et al. Sakroiliak eklem enjeksiyonlarının rehberliğinde ultrasonografi-manyetik rezonans görüntüleme füzyon yönteminin etkinliği. P-033 Uluslararası Katılımlı Türk Romatoloji Kongresi. 28-30 Mayıs 2021.
19. Sakamoto N, Yamashita T, Takebayashi T, et al. An electrophysiologic study of mechanoreceptors in the sacroiliac joint and adjacent tissues. *Spine*. 2001;26(20):E468-71.
20. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, et al. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(3):677-80.
21. Aktas I, Unlu Ozkan F, Sari K. Comment on "Local sacroiliac injections in the treatment of spondyloarthritis. What is the evidence?" by Wendling et al. *Joint Bone Spine* 2020; 87:209-213. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105083.
22. Jung MW, Schellhas K, Johnson B. Use of diagnostic injections to evaluate sacroiliac joint pain. *Int J Spine Surg*. 2020;14(s1):30-4.
23. Klauser A, De Zordo T, Feuchtner G, et al. Feasibility of ultrasound-guided sacroiliac joint injection considering sonoanatomic landmarks at two different levels in cadavers and patients. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1618-24.
24. Saunders J, Cusi M, Hackett L, et al. An exploration of ultrasound-guided therapeutic injection of the dorsal interosseous ligaments of the sacroiliac joint for mechanical dysfunction of the joint. *JSM Pain Manag*. 2016;1(1): 1003.
25. Cho HJ, Kwak DS. Movement of the sacroiliac joint: Anatomy, systematic review, and biomechanical considerations. *Proc Inst Mech Eng H*. 2021;235(3):357-64.
26. Todorov P, Batalov A. A comparative study between ultrasound guided and landmarks guided intraarticular sacroiliac injections in

spondyloarthritispatients. Arch Clin Exp Orthop. 2020; 4: 001-008.

27. De Luigi AJ, Saini V, Mathur R, et al. assessing the accuracy of ultrasound-guided needle placement in sacroiliac joint injections. Am J Phys Med Rehabil. 2019;98(8):666-70
28. Perry JM, Colberg RE, Dault SL, et al. A cadaveric study assessing the accuracy of ultrasound-guided sacroiliac joint injections. PMR. 2016;8(12):1168-72.
29. Soneji N, Bhatia A, Seib, et al. Comparison of fluoroscopy and ultrasound guidance for sacroiliac joint injection in patients with chronic lowback pain. Pain Pract. 2016;16(5):537-44.

Dr. Öğr. Üyesi **Gezmiş Kimyon**

Ankilozan Spondilitte Örnek Vakalar

Vaka Sunumu 1

31 yaşında, erkek hasta. Bel ve kalçada ağrı ve tutukluk ile başvurdu.

Yaklaşık 15 yıl önce ara ara şiddetlenen bel ve kalçada ağrı yakınması başlayan hastanın özellikle sabahları belirgin olan ve 1 saati bulan tutukluk yakınması mevcuttur. Gece uykudan uyandıran ağrı ile gittiği merkezde hastaya lomber herni tanısı konmuş. Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) tedavi ile yakınmaları gerileyen hastanın son 1 yıldır ağrıları belirgin olarak artmış.

Bu yakınmalar ile hastanın olası tanıları;

1. Ankilozan spondilit (AS) ve diğer spondiloartritler (SpA)
2. Enfeksiyonlar
3. Dejeneratif ve konjenital nedenler
4. Metabolik hastalıklar

Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartritler:

Kronik bel ağrısı yakınması olan bir hastada ayırıcı tanıyı yaparken ağrının inflamatuvar karakterde olup olmaması tanıya giden yolda en önemli ipuçlarından biridir. Özellikle 40 - 45 yaşından önce bel ağrısı başlayan hastalarda inflamatuvar bel ağrısının özellikleri sorgulanmalıdır. İnflamatuvar bel ağrısının özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Bel ağrısının genç yaşlarda ortaya çıkması
2. Sinsi başlangıç
3. Ağrının kronik olması (>3 ay)
4. Egzersiz ile ağrının azalıp, dinlenmekle artması
5. Sabah tutukluğu (>30 dakika)
6. Gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanma
7. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt verme
8. Yer değiştiren kalça ağrısı

Hastamız 31 yaşında, kronik ve inflamatuvar tipte bel ağrısı tanımlamaktadır. Dolayısıyla tanı AS veya diğer SpA'lar olabilir. Burada AS'nin artrit, entezit, üveit, aile öyküsü gibi diğer özellikleri de sorgulanmalıdır.

Ayrıca psöriatik artrit (PsA), enteropatik artrit, reaktif artrit gibi diğer SpA grubu hastalıklar da kronik bel ağrısına neden olur ve ayırıcı tanı yapılırken bu hastalıklar da araştırılmalıdır. Hastada ve 1. derece yakınlarında sedef öyküsü sorgulanmalı, muayenede psöriasisin cilt ve pitting, onikolizis gibi tırnak bulguları araştırılmalıdır. Ayrıca Ülseratif Kolit ve

Crohn Hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kronik ishal veya yakın zamanda geçirilmiş gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyon öyküsü diğer SpA'ların tanısında yardımcı olabilir.

Enfeksiyonlar

Kronik bel ağrısı olan hastalarda özellikle brucella ve tüberküloz gibi enfeksiyonların da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Özellikle bu hastalıklar için risk faktörleri olanlarda ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi bulgular irdelenmelidir.

Dejeneratif ve konjenital nedenler

Bu gruba giren hastalıklar da kronik bel ağrısına neden olabilir ve SpA'lar gibi benzer yaş grubunda görülebilir. Ancak bu hastalıkların yaptığı bel ağrısının özellikleri inflamatuvar tipte olmayıp çoğunlukla postür ve hareketle artan, dinlenmekle azalan özellikler gösterir. Ayrıca sabah tutukluğu yoktur veya çok kısa sürelidir. Lomber disk herniasyonu veya spinal stenoz, spondilolitezis gibi dejeneratif hastalıklar ve skolyoz, spina bifida gibi konjenital durumlar düşünülebilir.

Metabolik hastalıklar

Özellikle kalsiyum metabolizmasını ilgilendiren paratiroid hastalıkları gibi patolojik durumlar kronik ağrı ve görüntülemelerde SpA'ları taklit eden özellikler gösterebilir. Daha az sıklıkta görülse de SpA için atipik durumlarda bu hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Vaka Sunumu 1 devam...

Erken yaşta başlayıp, uzun süredir devam eden ve inflamatuvar tipte ağrı tarifleyen

bir hastada AS veya diğer SpA'lar ilk akla gelen hastalıklardır. Hastamıza daha önce lomber herni nedeniyle operasyon önerilmiş, ancak hasta kabul etmemiş. Diklonefak 75 - 150 mg/gün doz ile genellikle ağrısı rahatlatırken son zamanlarda bu tedavinin yetmediğini söylemektedir. Öyküde artrit ve diğer SpA'lar ile ilgili bulgu tarif etmeyen hastanın topuklarda sabahları belirgin ağrı ve daha önce göz hastalıkları uzmanı tarafından teyit edilen üveit öyküsü mevcuttu.

Özgeçmiş:

Lomber herni, ön üveit

Soygeçmiş:

Özellik yok.

Fizik Muayene:

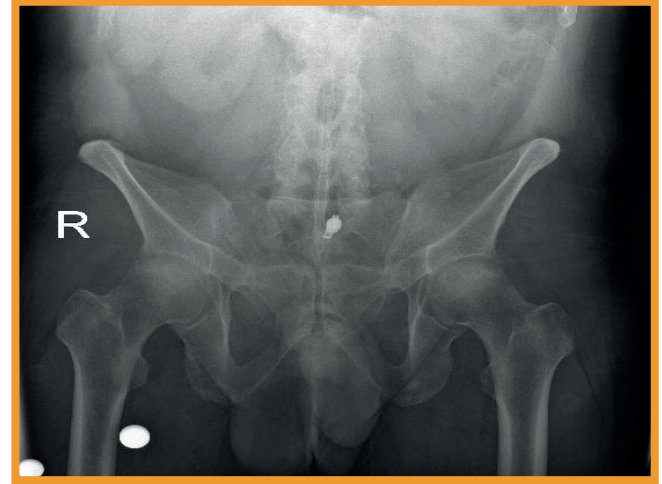
TA: 120/70 mmHg, Nabız: 74 dk/ritmik
Ateş: 36.5 °C, solunum sistemi muayenesi normal, kardiyovasküler muayene normal, batin doğal. Bilateral sakroiliak kompresyon testi pozitif, Sol aşıl enteziti saptandı. Ayrıca hastanın lomber ve dorsal omurga hareketleri ağrılı ve belirgin kısıtlı idi.

Laboratuvar:

ESR: 45 mm/saat, CRP: 32 mg/L, lökosit: 7.400, Hbg: 13.8, Hct: 42.1, Plt: 256.000, Cr: 0.8, AST: 24, ALT: 26, Ca: 9.0, İdrar normal. Brucella aglütinasyon: Negatif

Sakroiliak grafi:

Bilateral evre 4 sakroiliit ile uyumlu (Resim 1.)



Resim 1.

Tanı:

31 yaşında, kronik inflamatuvar tipte bel ağrısı olan, akut faz değerleri yüksek olan ve sakroiliak grafide bilateral evre 4 sakroiliiti olan hastaya AS tanısı kondu.

Hastaya tanı sonrası daha önce kullanmadığı meloksikam ve sülfasalazin başlandı. Ancak tedavinin 3. ayında yakınmaları ve laboratuvar bulguları benzer şekilde devam eden hastaya bir anti-TNF ajan olan infliksimab başlandı. Yaklaşık 6 yıl remisyonda izlenen hastada sekonder etkisizlik gelişmesi üzerine adalimumab tedavisine geçildi. Ancak yakınmalarında düzelme olmayan ve laboratuvar bulgularından ESR: 52 mm/saat, CRP: 38 mg/L ölçülen hastada adalimumaba primer yanıtı düşünüldüğü farklı bir etki mekanizmasına sahip olan IL-17 inhibitörü secukinumab başlandı. Tedavinin 1. ayında ağrı ve tutukluluk yakınmaları düzelen hastanın ESR: 22 mm/saat ve CRP: 4 mg/L olarak ölçüldü. Hasta yaklaşık 18 aydır remisyonda izlenmektedir.

Vaka Sunumu 2

35 yaşında, erkek hasta. Bel ve sırtta ağrı yakınması ile başvurdu.

Yaklaşık 12 yıldır bel ağrısı olan hastanın son 2 yıldır yakınmaları giderek artmış. Hastanın ağrısı ilk yıllarda el ve kalçada lokalize, zaman zaman yer değiştiren kalça ağrısı, sabahları 2 saat süren tutukluk, istirahatle ağrıda artma, egzersiz ile ağrıda azalma tarif ediyor. İndometazin, asemetazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar ile ağrısı ve tutukluğu geriliyor. İşçi olarak aktif çalıştığı dönemlerde ağrı ve tutukluk nispeten az olsa da son 2 yıldır çalışmıyor ve bu dönemde bel ağrısı ile birlikte sırt bölgesinde de ağrı olduğunu söylüyor. Başvurduğu aile hekimi tarafından CRP değerinin yüksek olması nedeniyle romatoloji bölümüne sevk ediliyor.

Özgeçmiş:

Özellik yok.

Soygeçmiş:

Baba AS.

Fizik Muayene:

TA: 110/70 mmHg, Nabız: 64 dk/ritmik
Ateş: 36.6 °C, solunum sistemi muayenesi normal, kardiyovasküler muayene normal, batin doğal. Bilateral sakroiliak kompresyon testi pozitif, lomber ve dorsal omurga hareketleri ağrılı ve kısıtlı.

Laboratuvar:

ESR: 36 mm/saat, CRP: 18 mg/L, lökosit: 7.150, Hbg: 14.5, Hct: 43.4, Plt: 287.000, Cr: 0.98, AST: 20, ALT: 22, Ca: 9.3, İdrar normal. Brucella aglütinasyon: Negatif

Sakroiliak grafi:

Bilateral evre 3 sakroiliit ile uyumlu.

Tanı:

Kronik bel ağrısı olan, tipik inflamatuvar ağrı tarifleyen, aile öyküsü pozitif olan ve akut faz yanıtı yüksek olup direkt grafide bilateral grade 3 sakroiliiti olan 35 yaşındaki hastada bunları açıklayacak enfeksiyon, malignite, metabolik veya dejeneratif başka hastalıkta yoktu. Bu bulgularla hastaya AS tanısı konulabilir.

AS tanısı konduktan sonra hasta 6 ay süreyle Sülfasalazin ve etin doz NSAİ ile izlendi. Ancak klinik olarak yakınmaları devam eden hastaya tedavinin 6. ayında Sekukinumab tedavisi başlandı. Tedavinin 15. ayında hasta Sekukinumab monoterapisi ile remisyonda izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Burgos-Vargas, R. and J. Braun, Inflammatory back pain. Rheum Dis Clin North Am, 2012. 38(3): p. 487-99.
2. Rudwaleit, M., 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): p. 777-83.

