

Sakroiliit

Sakroiliak Eklemin
Anatomisi, Fonksiyonu
ve Klinik Önemi

Dr. Cemal Bes

Patogenez

Dr. Servet Yolbaş

Görüntüleme

Dr. Süleyman Serdar Koca

Romatolojik
Hastalıklarda Sakroiliit

Dr. Mehmet Sayarlıoğlu

Romatolojik Hastalık
Dışı Durumlarda
Sakroiliit

Dr. Bünyamin Kısacık



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

Baskı: YELKEN BASIM YAY. SAN. TİC. LTD. ŞTİ.

Basım tarihi: Şubat 2020

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.

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:

Sakroilit

- 4** Sakroiliak Eklemin Anatomisi,
Fonksiyonu ve Klinik Önemi
Doç. Dr. Cemal Bes
- 8** Patogenez
Dr. Öğr. Üyesi Servet Yolbaş
- 22** Görüntüleme
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 36** Romatolojik Hastalıklarda
Sakroiliit
Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu
- 44** Romatolojik Hastalık Dışı
Durumlarda Sakroiliit
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Editörden

ESPAS 4. sayısından herkese
merhaba

XXXXXX

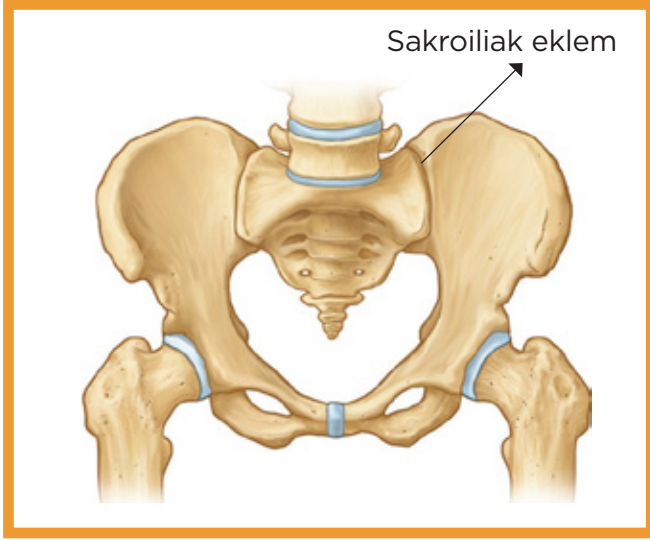
İyi okumalar.



Doç. Dr.
Cemal Bes

Sakroiliak Eklem Anatomisi, Fonksiyonu ve Klinik Önemi

Sakroiliak eklem (SİE), pelvisin her iki yanında bulunan; ilium kemiği ile sakrum arasında ve S1-S3 hizasında yer alan bir eklemdir (Şekil 1). SİE'nin kendine has biyomekanik özellikleri, anatomik varyasyonları ve yaygın nöral innervasyonu mevcuttur. SİE'nin temel fonksiyonu, gövdenin ağırlığını alt ekstremitelere hafifleterek iletmek ve yükü eşit biçimde dağıtmaktır. Ek olarak SİE, gövde rotasyonuna katkıda bulunur. Cinsiyetler arasında SİE farklılıkları mevcuttur ve yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında bu fark aşikar hale gelir. Erkek sakroiliak eklem gelişimi, büyük kuvvetlerle başa çıkmak için fonksiyonel olarak adapte olur; ligamanların kalınlaşması ve hareketliliğin azalmasıyla sonuçlanır. Kadınlarda hormonal etkiler pelvik ligamantöz gevşekliği artırır ki bu da doğum için hiper mobil SİE'lere neden olur.



Şekil 1. Sakroiliak Eklem

Sakroiliak Eklem Anatomisi

SİE’de hiyalin kartilaj, hayatın ileri dönemlerinde fibrokartilaja dönüşür ve eklemden sindesmozis oluşur. İnterosseöz sakral ligamentler de eklemin bu sindesmozisine katkıda bulunur. SİE orta yaşa kadar diartroidal ve sindesmozis nedeniyle giderek hareketini kaybeder. SİE gerçek bir diartroidal eklemdir: sinovyal sıvı içeren bir eklem boşluğuyla ayrılmış, lifli bir kapsülle çevrelenmiş ve birbirleriyle eşleşen eklem yüzeylerine sahiptir. Bununla birlikte, tipik olarak diğer diartroidal eklemlerde bulunmayan benzersiz özelliklere sahiptir. Düz yüzeylerden ziyade, eklem yüzeyleri hareketi en aza indiren ve dengeyi arttıran birçok çıkıntı ve çöküntüye sahiptir. Bununla birlikte, eklem komşu birçok ligament vardır ki bunların eklemin stabilitesine önemli ölçüde katkıları vardır. SİE yoğun innerve edilir; ancak nereden innerve olduğuna dair bilgiler oldukça değişkendir. İnnervasyonun, L4 ve L5’in ventral dalından, superior gluteal sinirden ve L5, S1 ve S2’nin dorsal dalından olduğu veya neredeyse sadece sakral dorsal dalından köken aldığı ileri sürülmektedir.

Sakroiliak Eklem Fonksiyonu

Geleneksel bilgiler, SİE’nin hareketsiz bir eklem olduğu şeklindedir. Bununla birlikte, çalışmalar eş zamanlı bu eklemin sagittal düzlem rotasyonu ve translasyonunun vida eksenli hareketi olduğunu göstermektedir. SİE’nin yaşla azalan saf pasif 2-4°lik hareketliliğe sahip olduğu da ileri sürülmektedir. Nutasyon terimi (sakral fleksiyon) ileum ile ilişkili olarak sakral taban hareketini anteroinferior olarak gösterir. Karşı nutasyon sırasında sakral baz posterosuperior hareket eder. Bu hareketler sırasıyla lumbosakral ekstansiyon ve fleksiyonla ortaya çıkar. Bununla birlikte, anlık dönme eksenlerinin konumu, hareketin derecesi ve diğer boyut düzlemlerinde hareketin varlığına ilişkin çeşitli raporlar arasında büyük tutarsızlık vardır.

Sakroiliak Eklemin Klinik Önemi

SİE ile ilişkili bir patoloji veya fonksiyon bozukluğu olduğunda, bunun ağrısı genellikle posterior superior iliak kanadın hemen altında yaklaşık 3x10 cm dikdörtgen şeklinde bir alanda ortaya çıkar. Ne yazık ki bel ağrısının çoğu nedeni için patognomonik olan az sayıda bulgu vardır. Palpasyon, provokasyon/palyasyon manevraları ve özel testler SİE patolojilerinin saptanması için oldukça düşük duyarlılık ve/veya özgüllüktedir. Fikir verici olan fiziksel bulgular şunlardır: Pozitif Fortin parmak testi, pozitif oturarak fleksiyon/ayağa kalkma testi veya Gillet’in anormal sakroiliak hareket testi; Patrick manevrası ile ağrı provokasyonu; pozitif Gaenslen testi; pozitif distraksiyon ve kompresyon testleri; ve ipsilateral sakroiliak eklem, sakrotuberöz ligament, piriformis

kası ve simfis pubis üzerinde hassasiyet. SİE ile ilişkili bir patoloji olduğunda bunun etiyojisini aydınlatmak için ayrıntılı öykü, fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yapmak gereklidir.

Sakroiliak Eklem Disfonksiyonu

Bel ağrısı olan hastaların önemli bir kısmında ağrı kaynağı SİE patolojileridir. SİE'de herhangi bir anatomik patoloji olmadığı, ancak eklemün biyomekaniksel olarak yetersiz olduğu durumlara SİE disfonksiyonu denir. SİE disfonksiyonu sık görülen bir problem olmasına karşın, tanı ve tedavisi halen tartışmalı bir konudur. SİE disfonksiyonunun standart bir tanı ve tedavi yaklaşımı halen bulunmamaktadır. SİE disfonksiyonunu kesin olarak gösteren klinik ve/veya görüntüleme yöntemi de yoktur. Tedavi, hastadan hastaya değişiklik gösterir. Konservatif tedavi programı sırasıyla medikal tedavi, fizik tedavi, manipülasyon, rehabilitasyon ve koruyucu önlemler şeklindedir.

Kaynaklar

1. Forst SL, Wheeler MT, Fortin JD, Vilensky JA. The sacroiliac joint: anatomy, physiology and clinical significance. Pain Physician. 2006 Jan;9(1):61-7.
2. Fortin JD, Pier J, Falco F. Sacroiliac joint injection: Pain referral mapping and arthrographic findings. In Vleeming A, Mooney V, Dorman T, Snijders C, Stoeckart R (eds.), Movement, Stability, and Low Back Pain: The Essential Role of the Pelvis. Churchill Livingstone, New York, 1997, pp 271-285
3. Fortin JD. The sacroiliac joint: A new perspective. J Back Muskuloskel Rehabil 1993; 3:31-43.
4. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L, Willard FH. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications. J Anat. 2012 Dec;221(6):537-67. doi: 10.1111/j.1469-7580.2012.01564.x. Epub 2012 Sep 19.
5. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, Candelieri A, Conforti D, Matucci-Cerinic M. Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2013 Jul;52(7):1293-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket105. Epub 2013 Mar 26.



Dr. Öğr. Üyesi
Servet Yolbaş

Patogeneze

1. Giriş

Sakroiliit, sakrum ve iliak kanatlar arasındaki sakroiliak eklemlerin (SİE) inflamasyonudur. Enfeksiyon, travma, malignite ve gebelik durumlarda görülebilmesine karşın, spondiloartrit (SpA) grubu hastalıkların karakteristik bulgularından biridir. Aksiyel SpA'nın son sınıflandırma kriterlerinde, sakroiliit majör kriterlerden birini oluşturmaktadır. Burada sakroiliit direkt grafide ve sakroiliak manyetik rezonans (MR) ile tanımlanmaktadır.

SpA grubu hastalıklarda ve ilişkili sakroiliitte eklemden inflamasyon / destrüksiyon ile yeni kemik oluşumunun birlikteliği ayırt edici bir özellik kazandırmıştır. Sakroiliitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, son 10 yılda SpA ve sakroiliit patogenezinde büyük ilerlemeler olmuştur. Son yıllarda AS patogeneziyle ilgili çalışmalar İnsan Lökosit

Antijenleri (HLA)-B27 tarafından hücre içi peptit işleme ve sunumu, mikrobiyomun immün sistemle etkileşimi ve tip 3 immünitadaki bozukluklar olmak üzere üç ana başlığa yöneliktir. Her ne kadar bu süreçler AS patogenezi anlayışımızın temelini oluştursa da hastalık patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.¹

SpA ilişkili sakroiliit genetik zeminde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle oluşmaktadır. Genetik yatkınlığın önemli bir kısmını HLA-B27 oluştururken, son yıllarda yapılmış olan Genom Çaplı İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS) non HLA birçok genin hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu non HLA gen bozuklukların önemli bir kısmı doğal immün hücrelerin reseptörleri (interlökin (IL)-23R) ve antijenleri işlenmesi ve sunumuyla ilgili (endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP1)-1 gibi) yapıları içermektedir.

Sakroiliit için temel tetikleyiciler bağırsak ve cilt bariyerinin bozulmasına bağlı mikrobiyal stres ve/veya immün stimülasyon eşiği düşmüş kişilerde mekanik stres oluşturmaktadır. SİE'ler mekanik yükün iletilmesinde ana kavşaklardan birini oluşturur ve yoğun bir mekanik strese maruz kalır. Bu süreçlerde sikloksijenaz, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve IL23/17 aksı gibi birçok medyatör rol almaktadır. Bununla birlikte, bu medyatörlerin hücre içi sinyal iletiminde rol alan JAK/STAT yolağının da patogeneze rol aldığı ortaya konmuştur. Bu yazıda yukarıda bahsedilen sakroiliitin patogenetik mekanizmalardan daha detaylı bir şekilde bahsedilecektir.^{1,2}

2. Etiyoloji

Spondiloartritler, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık

etkileşimin sonucu oluşmaktadır. Genlerin ve çevresel faktörlerin katkıları, SpA alt tiplerine göre değişebilmektedir. AS'de coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte >%90 HLA-B27 pozitifliği varken bu oran diğer SpA alt tipleri arasında düşmektedir (Tablo 1). Normal toplumda ise <%10 HLA-B27 pozitifliği vardır. HLA-B27 taşıyıcılarının %2'sinde hastalık ankilozan spondilit (AS) fenotipi oluşurken, HLA-B27 pozitif AS'li hastaların yakınlarında bu risk %20'ye çıkmaktadır.³ Ayrıca, HLA-B27 negatif bireylerde de AS gelişebilmektedir. Bu durum non HLA genlerin ve çevresel bileşenlerin farklı düzeylerde hastalık patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Reaktif artrit için tetikleyici olarak kabul edilen gastrointestinal ve genitoüriner patojenlerin AS'de kanıtlanmış bir rolü yoktur. Diğer taraftan bağırsak mikrobiyotasının HLA-B27 varlığında değiştiği ve disbiyozisin SpA'nın gelişimine doğrudan katıldığını gösteren çalışmalar vardır. Özellikle mekanik stresin psoriatik artrit (PsA) için cilt bulgularının yanında artrit ve entezit için tetikleyici olduğu (Köebner fenomeni) çalışmalarla desteklenmektedir.⁴

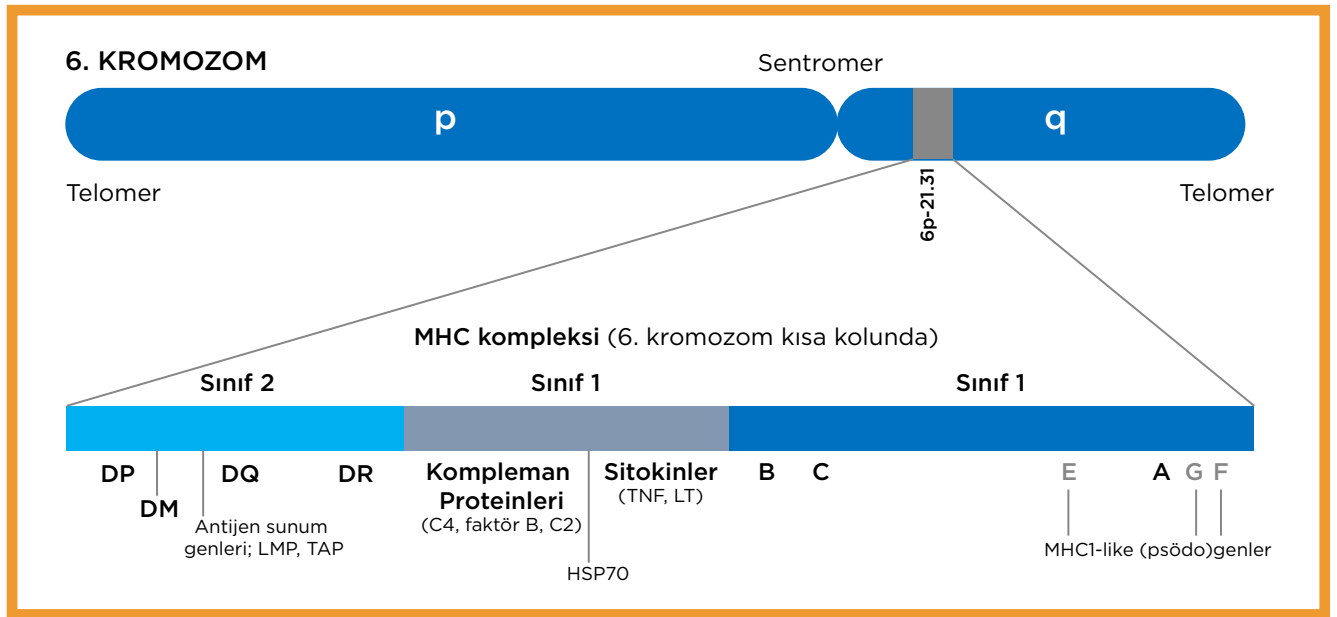
Tablo 1. SpA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliği²⁹

Popülasyon	HLA-B27 pozitifliği
Sağlıklı popülasyon	% 8
Ankilozan spondilit	% 90-95
Reaktif artrit	% 60-80
Psoriatik artrit	% 60
Enteropatik artrit	% 60
İzole akut anterior üveit	% 50
Undiferansiyel SpA	% 25

3. Genetik

SpA'da güçlü bir genetik geçiş olduğu uzun zamandır bilinmektedir. AS vakalarının 1. derece akrabalarında hastalık riski, normal topluma göre 52 kat sık görülürken,⁵ PsA vakalarının 1. derece akrabalarında ise hastalık normal topluma göre 40 kat daha sık görülür.⁶ HLA-B27 pozitif monozygotik ikizlerde AS için konkordans yaklaşık %60, dizigotlarda %20, birinci derece akrabalarda %10 ve ikinci derece akrabalarda %1'dir.^{5,8} HLA-B27 pozitif kişilerde ise AS riski %5'ten düşüktür. Tüm bunlar AS'ye genetik yatkınlığın tamamen HLA-B27 ile

belirlenmediğini göstermektedir.⁹ Majör histokompatibilite Kompleks (MHC) ile ilişkili ve ilişkisiz (HLA ve non HLA) birçok gen ve varyantının SpA gelişimiyle ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰ Antijen işleme ve sunumunda yer alan çok sayıda gen AS ile ilişkilidir.¹ AS gelişme riskinin %90'dan fazlasının genetik olarak belirlendiği tahmin edilmektedir.⁸ 100'den fazla genetik lokus ankiroz spondilit (AS) ile ilişkilendirilmiştir; ancak bununla birlikte, AS kalıtımının %30'undan daha azını açıklamaktadır.¹ HLA-B27, AS kalıtımının yaklaşık %20'sine katkıda bulunurken, non HLA genler ise < %10'una katkıda bulunur.¹¹



Şekil 1. MHC gen bölgesi ve MHC sınıfları^{25,26}

İnsanda MHC antijenlerini kodlayan gen bölgesi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde sentromere yakın yerleşmiş ardışık bir DNA bölgesidir. İnsandaki MHC gen dizisi, farklı MHC haplotiplerinin birleşmesinden oluşur ve 224 gen lokusu içerir. Bu genlerin 128 tanesi immün sistemle ilişkili genlerdir. İlk olarak lökositlerde gösterildiği için HLA bölgesi olarak da adlandırılır. Hücre yüzeyinde bulunan MHC molekülleri yabancı

antijenleri bağlayarak T hücrelerine sunar ve bu şekilde immün yanıtın oluşmasında anahtar rol oynar. Sınıf I, II ve III MHC antijenleri 3 gruba ayrılır. MHC sınıf I ve II antijenleri hücre membranı üzerine yerleşmiş (transmembran) proteinler olup sırasıyla CD8+ ve CD4+ T hücrelerine antijen sunumunda görev alır. HLA sınıf III gen bölgesinde eksprese edilen antijenler kompleman komponentleri, ısı şok proteinlerini (HSP) ve TNF gibi sitokinleri içerir.

3.1- HLA B27

Majör histokompatibilite kompleksi (büyük doku uyşum kompleksi, MHC) immün sisteminin self ve non self olanı tanıması için gerekli olan doku antijenlerini kodlayan gen bölgesidir (Şekil 1). MHC birçok inflamatuvar hastalıkta hastalık için genetik zemin oluşturur. MHC sınıf 1 molekülü olan HLA-B27, SpA için baskın genetik risk faktörüdür.⁴ Dünya çapında incelenen hemen hemen tüm popülasyonlarda HLA-B27, AS ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.⁵ Genetik çalışmalar, MHC lokusundaki HLA-B27'nin AS kalıtımının ~%20.1'ine katkıda bulunduğunu ve %4.3'ün HLA-B27 dışındaki lokuslarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Tablo 2).¹²

Tablo 2. Doğrulanmış duyarlı genlerinin ankilozan spondilitinin kalıtımsallığına katkısı⁸

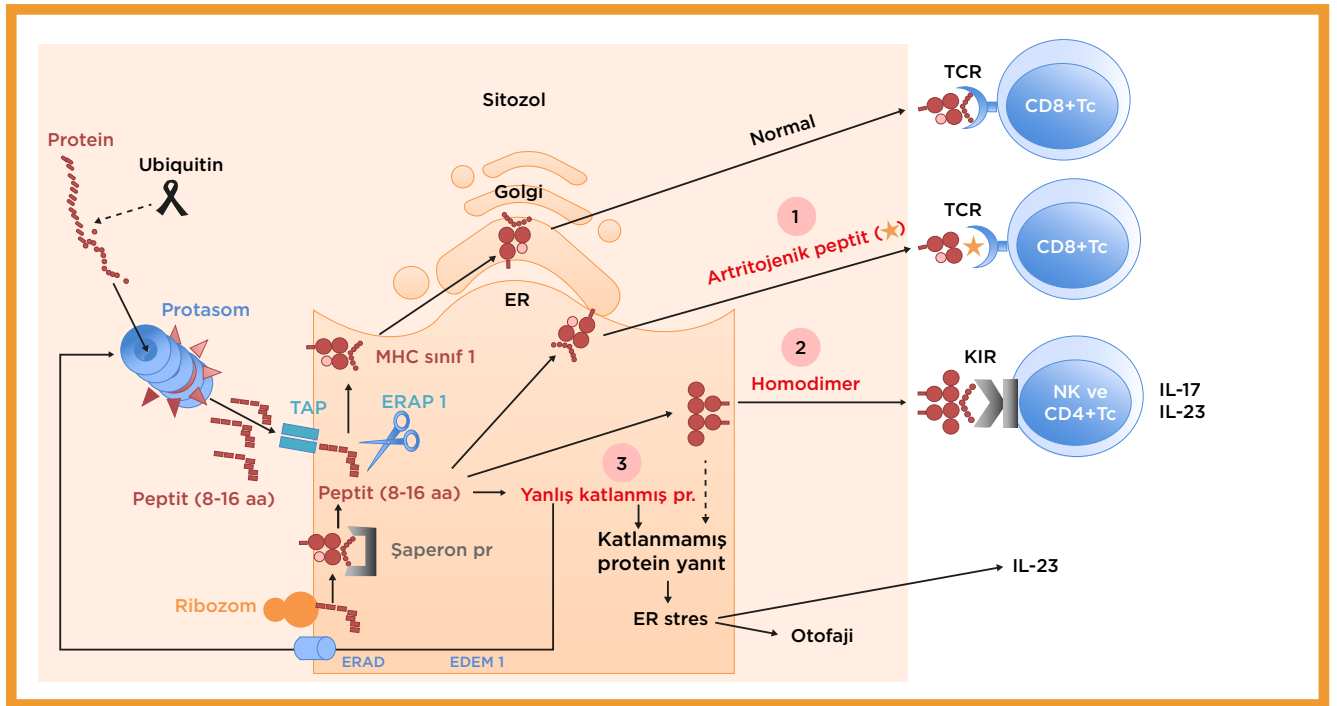
Gen adı veya kromozomal bölge	Olasılık oranı	Kalıtım derecesine genel katkı (yüzde)
HLA-B27	90.4	23.3
IL23R	1.90	0.31
LTR-R-TNFRSF1A	1.38	0.075
2p15	1.36	0.54
ERAP1	1.35	0.34
KIF21B	1.25	0.25
21q22	1.25	0.035
TBKBP1	1.24	0.054
ANTXR2	1.21	0.054
PTGER4	1.20	0.052
RUNX3	1.19	0.12
IL12B	1.18	0.11
CARD9	1.18	0.034
IL1R2	1.18	0.12
Toplam		25.39

HLA-B-27, α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) zinciri ile $\beta 2$ -mikroglobülin zincirinin (15. kromozomda kodlanır) bağlanmasıyla oluşmuştur. HLA-B27'nin peptid bağlama bölgesi, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirleri arasında A-F olarak adlandırılan altı adet cep tarafından oluşturulmuştur. Bunlardan A ve F cepleri, peptitin amino (-NH₂) ve karboksil (-COOH) uçlarıyla etkileşime girmekte ve bu ceplerdeki polimorfik rezidüer çeşitli HLA alleleri için farklı peptitlerin bağlanmasını sağlayarak hastalıklara yatkınlığa yol açmaktadır. Belirli HLA tipleriyle belirli hastalıklar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. 1973 yılında HLA-B-27 geni ile AS arasındaki ilişki tespit edilmiştir. AS'li hastalarında HLA-B-27 allelinin AS'nin patogenezi ve prognozu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. HLA-B27, endojen antijenik peptitleri sitotoksik (CD8+) T hücresi yüzey reseptörlerine (TCR) sunularak immün aktivasyonuna yol açmaktadır. Bununla birlikte, HLA-B27 doğal öldürücü (NK) hücrelerin yüzeyindeki immünoglobülin benzeri reseptörlere (KIR) bağlanarak doğal immün yanıtı aracılık etmektedir.¹³ HLA-B27 için transgenik fareler ve sıçanların, SpA gibi insana benzer spontan inflamatuvar hastalıklar geliştirdiği bilinmektedir. Diğer çalışmalar ayrıca HLA-B27 transgenik sıçanlarında bağırsak mikrobiyatasının değiştiğini göstermektedir.¹⁴ HLA-B-27'nin 167 alt tipi (HLA-B*27:01 - HLA-B*27:167) tanımlanmıştır. Bu şekilde yüksek derecede genetik polimorfizme sahiptir. HLA-B*27:05 en yaygın görülen allel tipi olup tüm etnik gruplarda bulunmaktadır.^{15,16} HLA-B27 alt tiplerindeki dizi varyasyonları, peptid bağlanma kabiliyeti ve protein stabilitesinde farklılıklar gösterir.¹ AS ile ilişkili en yaygın alt tipler HLA-B * 27: 05 (beyaz ırk), HLA-B * 27: 04 (Çin) ve

HLA-B * 27: 02'dir (Akdeniz). Bununla birlikte, iki alt tip olan HLA-B * 27: 06 ve HLA-B * 27: 09 hastalıkla herhangi bir ilişki göstermemektedir.^{15,16} Türkiye'de HLA-B*27 sıklığı %2.6, en sık görülen alleller HLAB*27:05 ve B*27:02'dir.¹⁷ Buna karşın HLA-B*27:07 allelinin AS'den koruduğu gösterilmiştir. HLA-B*27:06 ve 27:09 allelleri ise AS ile ilişkisiz bulunmuş.¹³

HLA-B27'nin patogenezdaki rolü tam olarak çözülememiş ve HLA-B27 ve AS arasındaki ilişkiyi tanımlayan üç ana hipotez vardır (Şekil 2);

1. Artritogenik Peptidler (Artritogenik bir peptidin immün sisteme sunulması): Artritogenik peptit hipotezine göre, AS ile ilişkili HLA-B-27 molekülü iç (self) ya da dış kaynaklı (bazı bakteriler) antijenik peptitlere bağlanarak, HLA-B-27 ile sınırlı sitotoksik T hücresi aktivasyonu ve immün reaksiyonları takiben AS'ye neden olabilmektedir. Antijenik benzerlik bu durumla ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte, HLA-B27 molekülünün tüm alt tiplerine bağlanma özelliği gösteren AS ile ilişkili bir peptit bulunamamıştır.¹³



Şekil 2. Antijen işleme ve sunma mekanizması /HLA-B27'nin SpA patogenezdaki rolü için öne sürülen hipotezler^{4,12,14}

Kusurlu proteinler ubikitinle işaretlenir (ubikitinasyon). Ubikitinle işaretlenmiş proteinler, sitoplazmada proteazom kompleks ile <25 aa içeren peptitlere ayrılır. Peptitler TAP ile ER içine alınır. ER'deki bu peptitler ERAP vasıtası kırpılarak MHC sınıf 1 içine yerleşerek uygun boyuta (8-9 aa) getirilir. MHC sınıf 1'in α zinciri şaperon proteinlerin yardımıyla uygun şekilde katlanarak

3 boyutlu yapısına kavuşur. β2-mikroglobulin zinciri fonksiyone MHC molekülü oluşturur. MHC sınıf 1 peptit ile birleşerek hücre yüzeyine eksprese edilir ve THR ile birleşerek, CD8 T hücre aktivasyonuna yol açar. HLA-B27'nin SpA'daki patogenezdaki rolü için artritogenik peptit, serbest ağır zincir homodimer ve hLA-B27 yanlış katlanması şeklinde 3 hipotez ileri sürülmüştür.

2. Ağır zincir homodimerleri

(ağır zincir homodimerlerinin immün sistemin diğer reseptörlerle etkileşmesi): Hücre yüzeyine geçen homodimerler ise KIR reseptörlerine bağlanarak NK hücreleri ve CD4+ T hücrelerini aktive eder. ER'deki yerleşik homodimerler, katlanmamış protein yanıtının aktivasyonuna ve ER stresine neden olabilir.^{4,14}

3. HLA-B27 yanlış katlanması

(Ağır zincirin hatalı katlanması ve katlanmamış protein yanıtı (UPR) sonucu endoplazmik retikulum (ER) stresinin uyarılması): ER montaj sırasında HLA-B27'nin yanlış katlanması, bunun bir sonucu UPR aktivasyonu ile hücrede ER'de stres oluşturur ve IL-23 ekspresyonu artar. ER stresini IL-23 sekresyonunu artırarak IL-23R pozitif hücrelerden inflamatuvar sitokin (IL-17, IL-22, TNF-alfa, IFN-γ) salımına ve apoptoza yol açar. HLA-B27 ve ERAP1 arasındaki etkileşime bağlı olarak anormal peptit işleme ve sunumu AS patogeneziinde rol oynayabilir. Membrana bağlı veya salgılanan proteinlerin yanlış katlanması, işlev kaybından işlev kazanımına kadar değişebilen sonuçlara yol açar.^{4,14} HLA-B27 moleküllerinin hastalıkla ilişkili formlarının çoğunluğu (HLA-B * 27: 05, HLA-B * 27: 04 ve HLA-B * 27: 02) azalmış bir katlanma oranı gösterir. (AS ile ilişkili olmayan HLA-B * 27: 06 ve HLA-B * 27: 09 ve diğer MHC-I moleküllerinin çoğuyla karşılaştırıldığında).¹²

AS'de HLA genlerinin analizi, HLA-B27'ye ek olarak, diğer birçok HLA risk alelleri (HLA-A * 02, HLA-B * 13, HLA-B * 40,

HLA-B * 47 ve HLA-DRB1 * 0103 ve HLA-C * 1502 gibi) ile ilişkilerin mevcut olduğunu, diğer taraftan HLA-B * 7 ve HLA-B * 57 gibi koruyucu alellerin olduğu saptanmıştır.¹

Sıçanda insan HLA-B27'nin aşırı ekspresyonu, kolit, periferik artrit, spondilit, üveit, cilt lezyonları ve orşit ile karakterize spontan SpA benzeri hastalığa yol açar. Bununla birlikte, hastalığın kesin fenotipi, çevresel faktörler veya ek genetik modifikasyonlarla modüle edilebilir çünkü sıçanlar mikropsuz koşullarda kolit ve periferik artrit göstermez ve ek β2-mikroglobülin aşırı ekspresyonu varlığında daha belirgin artrit ve spondilit gelişirken, kolit gelişmez. Bu veriler, benzer patojenik yolların hastalığın farklı bulgularına yol açabildiğini, ancak küçük genetik veya çevresel faktörlerin spesifik klinik fenotipi belirleyebildiğini göstermektedir.²

3.2- Non HLA genler

Ankilozan spondilitte HLA-B27 bilinen genel kalıtımının sadece %20-25'lik kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda GWAS çalışmalarında duyarlılığa katkıda bulunan onlarca ek non HLA gen veya genetik bölge tanımlanmıştır.⁴ Bu genlerin çoğu tip 3 immünite ile ilişkilidir. Tip 3 immüniteye nükleer faktör RORγt'u eksprese eden ve IL-17 ailesinin sitokinlerini üreten doğal ve adaptif immün efektör hücreler aracılık eder.¹ Buna karşın bu genler genel kalıtımın sadece % 3'ünü oluşturur. Ankilozan spondilit duyarlılık genleri veya genetik lokuslar, diğer immün aracılı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarıyla (İBH, Behçet ve PsA gibi) çakışır. Bu çalışmalarda genetik kalıtım üzerine zayıf etkisine karşın SpA ile ilişki önemli immün yolların ortaya

çıkarılmasına katkı sağlamıştır.⁴ Daha fazla gen tanımlandıkça, AS patogenezi anlayışımızı geliştiren yeni moleküler yollar keşfedilmektedir.¹

AS'nin gelişimi için HLA-B27'nin ERAP, IL23/IL23R, IL17/IL17R ve LNPEP gibi non HLA genleriyle iş birliği gereklidir. GWAS çalışmalarında, AS gelişiminde MHC lokusu dışında antijen sunumunu ve CD8 + T hücresi yanıtını değiştiren çok sayıda genin rol aldığı gösterilmiştir.^{12,14} İlginç bir şekilde, bu genlerin çoğu, yaygın olarak nükleer faktör ROR γ t'ü eksprese eden ve IL-17 ailesinin sitokinlerini üreten doğal ve edinselel faktör hücreleri tarafından aracılık edilen tip 3 bağışıklık ile ilişkilidir (Tablo 2).¹

Daha önce ERAP1 ve AS arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüş ve bunun HLA-B27 pozitif hastalarla sınırlı olduğu ileri sürülmüştür. Önceki çalışmalar AS gelişiminin antijen işleme ve sunumuyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹² IL-23 reseptör geninin (IL23R) AS, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve psoriasis gibi hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır.¹

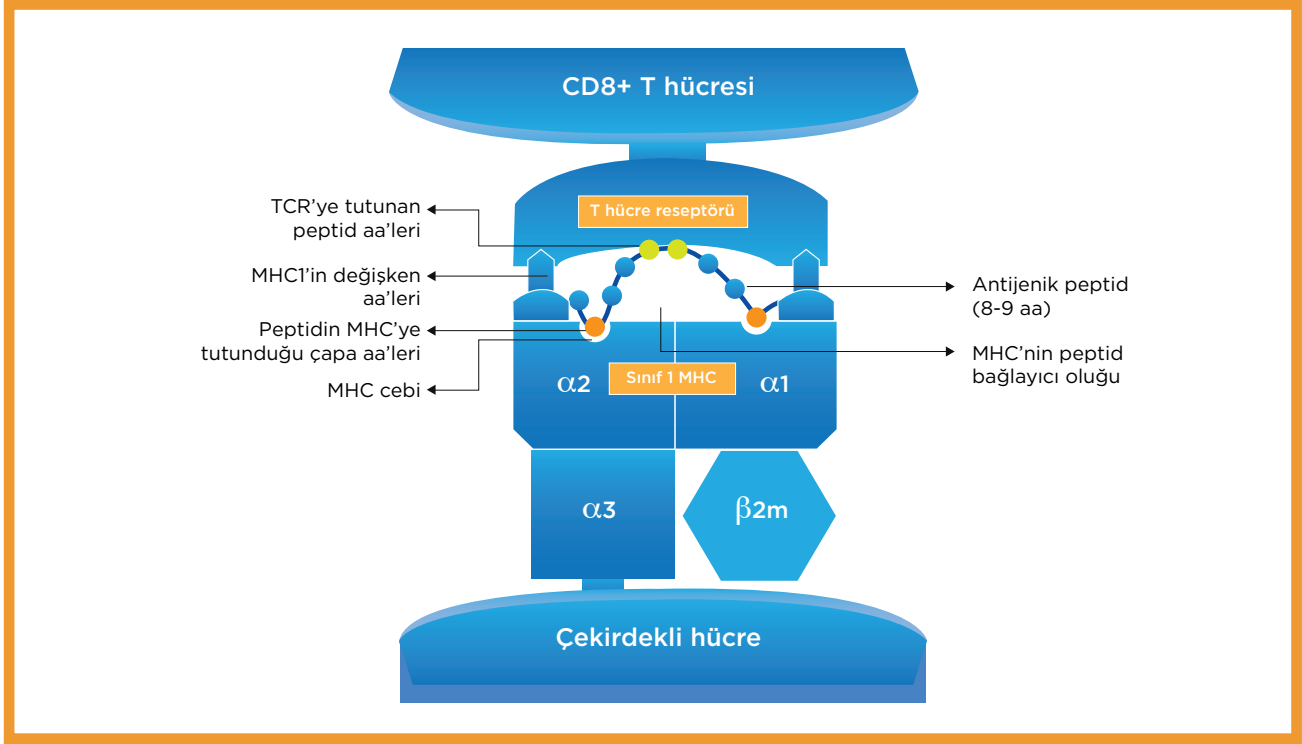
ERAP-1

Antijen işleme ve uygun boyutlarda MHC sınıf I molekülleriyle birlikte immün hücrelere sunulmasında birçok yapı görev alır. Antijen işleme ve sunumu sıralı bir işlemdir. ERAP-1 MHC sınıf I'e bağlanacak uygun boyuttaki peptit üretiminde kritik görev üstlenir (Şekil 2-3). Antijen peptitlerinin uzunluğu, antijen sunum sürecinde önemli bir husustur. Anormal peptit işleme yoluyla üretilen uzun peptitler HLA-B27'ye bağlanabilir ve aşırı derecede TCR repertuarını uyarabilir. Bu nedenle, HLA-B27'nin alışılmadık derecede uzun peptitleri alt tip spesifiteyle hedefleyerek AS patogenezinde rol alabilir.¹²

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 varyantları, AS'nin yanı sıra sınıf I MHC ilişkili diğer hastalıklarla da ilişkilidir. AS'de ERAP1'in genetik katkısı HLA-B27 + bireylerle sınırlıdır. Ankilozan spondilit ile ilişkili allotipler değerlendirildiğinde, HLA-B27 ve diğer sınıf I MHC molekülleri için optimal peptitler üretmede yetersiz saptanmış, bu da işlev kaybının koruma yerine risk verdiğini gösterir. Farklı ERAP1 allotiplerinin, HLA-B27'nin çeşitli özelliklerini katlama ve montajdan hücre yüzeyi dimerizasyonuna ve ayrıca bireysel epitoplara T hücrelerine sunumuna değiştirmesi muhtemeldir.⁴

Antijen peptitlerin yapısal özelliklerini etkileyebilecek ek bir faktör, daha sonraki işlemlerin temeli olan antijen peptit seçimini ve taşınmasını değiştirmede rol oynadığı için TAP'dir. Fonksiyonel olmayan ERAP1 ve TAP için daha uzun peptitlerin sıklığındaki artış, antijen peptit öncülerini ve anormalliklerin sıklığını artırabilir, böylece daha yüksek AS insidansı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, seçici proteazom inhibitörlerinin uygulanması yoluyla epitop üretimini değiştirerek CTL aracılı immün yanıtı iyileştirmek mümkün olabilir.¹²

Bununla birlikte, daha uzun peptitler, HLA-B27'ye bağlanabilir. Bu HLA-B27'ye bağlı peptitler yüksek oranda immünojenik olabilir ve aşırı derecede eğimli bir T hücresi tepki repertuarını uyarabilir.¹² ERAP1 varyantları AS ile sadece HLA-B27 ve HLA-B-40 taşıyan kişilerde ilişkilidir, bu da benzer mekanizmaların bu alellerin fonksiyonunun altında olduğunu gösterir. Diğer HLA alelleri seronegatif hastalıklarda ERAP1 ile sedef hastalığında HLA-Cw0602 ve Behçet hastalığında HLA-B51 ile etkileşime girer.¹



Şekil 3 MHC Sınıf I yapısı ve peptit sunumu²⁶

MHC Sınıf I molekülü α ve β -2 zincirlerinden oluşur. Amino ucundaki $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ kıvrımları arasında 8-9 aa uzunluğunda peptidlerin yerleşebileceği bir oluk bulunur. Sınıf I MHC moleküllerin polimorfik noktaları, (yani bireyler arasında farklılık gösteren aminoasitleri), $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ alt birimlerinde bulunur. Zincirin $\alpha 3$ birimi sabittir, T hücresi eş reseptörü CD8'in bağlanma noktasını taşır. Sınıf I MHC'deki bazı polimorfik noktalar oluğun tabanındadır, farklı MHC moleküllerinin peptit bağlama özelliklerinde değişkenliğe sebep olur. Bazıları ise oluğun tepesinde, bu durum T hücresi reseptörlerinin MHC molekülünü tanımasını etkiler. MHC sınıf I molekülünün oluk benzeri peptit bağlanma bölgesi nispeten küçüktür. Sonuç olarak, MHC molekülleri büyük doğal antijenleri tanıyamaz. Bunun yerine antijenler, T hücrelerine verilmeden önce MHC oluğuna sığabilen küçük peptitler halinde işlenmelidir. Her MHC sınıf I molekülünün orta derecede yüksek afiniteyle birkaç yüz farklı peptide bağlanma yeteneğine sahip olduğu, ancak bir seferde sadece bir peptidi yakaladığı tahmin edilmektedir. MHC sınıf I peptit bağlayıcı

oluk, α zincirinin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ alanlarının yan yana yerleştirilmesi ve etkileşimiyle oluşturulur. B2m zinciri, oluğun tabanını oluşturan $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ 'deki amino asitlerle etkileşime girerek katkıda bulunur. Bu etkileşimler güçlendirilir ve oluk 8-9 amino asitlik bir peptit tarafından işgal edildiğinde tüm MHC sınıf I yapısı stabilize edilir (Peptitin her iki ucundaki kalıntılar oluğa sabitlenir). Peptit, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ alanlarının spesifik amino asitleriyle peptitin N ve C terminallerinde bulunan korunmuş "çapa artıkları" arasındaki etkileşimlerle olukta yerinde tutulur. Peptitin kenar çapa rezüdüleri aşağıda MHC oluğunun içine tutulurken, merkezi peptit rezüdüleri TCR'ye doğru "yukarı" uzanır, çapa rezüdüleri arasındaki bölgede geniş ölçüde değişen amino asit sekansına sahip peptitlerin oluğu kaplayabileceği yeterli derecede konformasyonel esneklik mevcuttur. Normal MHC sınıf I oluğun uçları kapalıdır, yani 8-9 amino asitten daha büyük peptitler ancak merkezi kalıntıları oluktan yukarı doğru çıkabiliyorsa sığabilir. HLA B27'nin bazı formları 9 aa'ten uzun peptitleri bağlayarak immünojen özellik alır ve aşırı TCR uyarılmasına yol açar.

4. Çevresel Faktörler

SpA'larda, karakteristik özelliği etkilenen bölgelerde fiziksel strese maruz kalmasıdır. Bu bariyer yüzeylerinde (oral mukoza, bağırsak ve cilt) mikroorganizma maruziyeti veya belirli iç bölgelerde (eklemler, entezisler, gözdeki hareketli yapılar, ilioçekal valf, damar duvarları ve aort kapağı) mikro travmaya maruziyet önemli tetikleyici faktörlerdir. Normal stres seviyelerine anormal bir tepki veya bariyer yüzeylerinde veya mikro hasar alanlarında meydana gelen anormal stres seviyelerine normal bir tepki, toplu olarak doğal bağışıklığın uyarılmasına yol açar. Tip 3 immünite ile ilgili inflamatuvar ve osteoproliferatif sitokinler salınır. Dokuya özgü immün yanıtlar sakroiliit, spondilit, üveit, psoriasis ve entezit gibi fenotiplerin oluşmasını sağlar. Hedef dokuların farklı antijenik yapıları, hastalıklardaki farklı MHC-1 ilişkilerini açıklar.¹⁸

4.1- Mikrobiyom / mikroorganizma maruziyeti

Spondiloartrit, subklinik bağırsak inflamasyonu yaygındır, ankilozan spondilitte %60 kadarı subklinik inflamasyon vardır. Bunun yanında İBH seyri sırasında yaklaşık %30 oranında SpA ve %10 oranında AS sınıflandırma kriterlerini karşılar.

Son dönemlerde ankilozan spondilitte (AS) mikrobiyomun periferik tip 3 immüniteyi tetikleyici faktör olabileceğini düşündüren çalışmalar dikkat çekmektedir. AS'li hastalarda bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz görülmüştür. AS hastalarının %88'inde disbiyoz saptanmıştır. İBH ve AS'de bağırsak mikrobiyotasının sapmalarında

benzerlikler olduğunu göstermektedir. AS hastalarında Proteobacteria (özellikle Enterobacteriaceae familyası), Shigella ve Escherichia türleri sağlıklı kontrollere göre daha fazla saptanmıştır. Proteobacteria, hücre zarlarında proinflamatuvar lipopolisakkaritler (LPS) içeren Gram negatif bir bakteridir ve kronik inflamasyon ile karakterize çeşitli durumlarda bağırsakta aşırı arttığı gösterilmiştir.¹⁹

HLA-B27 transgenik ratlarda yapılan çalışmalar, HLA-B27'nin konakçı mikrobiyotasını değiştirdiği gösterilmiştir. Mikropsuz ortamda HLA-B27 transgenik sıçanlar ve SKG farelerinde belirli SpA bulgularının gelişmediği gösterilmiştir. Bu modellerde ortama mikrobiyota eklendiğinde SpA hastalık bulguları gelişmeye başlamıştır. Bu durum mikrobiyotanın hastalık patogeneğinde tetikleyici rolünü desteklemektedir.¹ Gastrointestinal ve genitoüriner enfeksiyonlar şeklinde çevresel tetikleyiciler reaktif artrit için iyi tanımlanmış olmasına karşın, ankilozan spondilit için tam olarak belirlenmemiştir.⁴

4.2- Mekanik stres

SİE'ler vücut ağırlığını omurgadan alt ekstremitelere iletmek için önemli bir kavşak noktasında yer alır ve yoğun mekanik strese maruz kalır. Sakroiliak eklemlerin sinovyal kısım vücut ağırlığına bağlı olarak kompresyona maruz kalırken, vücut ağırlığına karşı eklem bütünlüğünü devam etmek için interöseöz (fibröz / fibrokartilojenöz kısım) ve eklem çevresi entez bölgelerinde gerilme ile birlikte yoğun bir mekanik strese maruz kalır.

Mekanosensasyon ve immün aktivasyon fazıyla başlatılır. Mekanik ve/veya

enfeksiyöz stres sonucu PGE2 ve IL-23'ün ortamda artmasına yol açar. Sakroiliitin önemli bir erken medyatörü PGE2'dir. PGE2'nin sakroiliitteki rolü, sakroiliitin NSAİİ'lerle tedaviye dikkate değer yanıtıyla desteklenir. Lokal PGE2 üretimi sakroiliit ve entezit bölgelerinde aşırı mekanik yüklenme ve diğer tetikleyicilere hızlı bir stres tepkisi sonucu oluşur. Resident mezenkimal hücreler, indüklenabilir siklooksijenaz 2'yi eksprese eder. Bu durum siklooksijenazların ana enzimatik ürünü olan PGE2'nin bölgeye özgü üretimini açıklar. PGE2 ayrıca transkortikal damarları genişletir (fokal kemik iliği ödemi yapar) ve kemik iliğinden entezal kompartmana nötrofil geçişini kolaylaştırır. Ayrıca, PGE2, T-hücrelerinin IL-17 üretimini indükler ve böylece IL-23/IL-17 yolağının aktivasyonuna ilk inflamatuvar yanıtların oluşumunu tetikler. Bunun yanında PGE2 osteoblast farklılaşmasının güçlü bir aktivatörüdür ve bu nedenle enteziyal inflamasyonu yeni kemik oluşumuyla ilişkilendirebilir.^{8,20}

5. İmmünopatogenez

SpA artık otoimmün hastalıktan ziyade hiperinflamatuvar olarak kabul edilmektedir. Hiperinflamatuvar hastalıkların temel bir özelliği, dokuya özgü kronik inflamasyonun hücrel stres tarafından tetiklenmesidir ve doğal immün sistem hücreleri tarafından abartılı veya kontrolsüz anahtar proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. Bu konsept, SpA'nın bir dizi temel özelliğiyle uygundur. Birincisi, SpA gerçekten sistemik inflamasyondan ziyade dokuya özgü (eklemler, cilt, bağırsak, göz) inflamasyonla karakterizedir. Akut faz proteinleri az sayıda hastada yüksektir ve periferik kanda net moleküler veya hücrel değişiklikler olmaz. İkincisi, hastalık, HLA-B27 transgenik sıçan

modelinde mikrobiyal stres kaynağı olarak bağırsak luminal bakterilerinin yanı sıra SpA'da tercihen doku bölgelerinde yoğun mekanik stres de dahil olmak üzere farklı stres formları tarafından tetiklenebilir. Sadece ağırlık taşıyan eklemleri değil, aynı zamanda entezit ve altta yatan kemik iliğini de etkiler. Üçüncü olarak, TNF ve IL-17A dahil olmak üzere sınırlı bir dizi proinflamatuvar sitokinin önemli rolünü göstermektedir. Dördüncüsü, etkilenen hedef dokuların histopatolojik analizi gerçekten de doğal immün değişikliklere işaret eder (edinsel immün sistemden ziyade).²

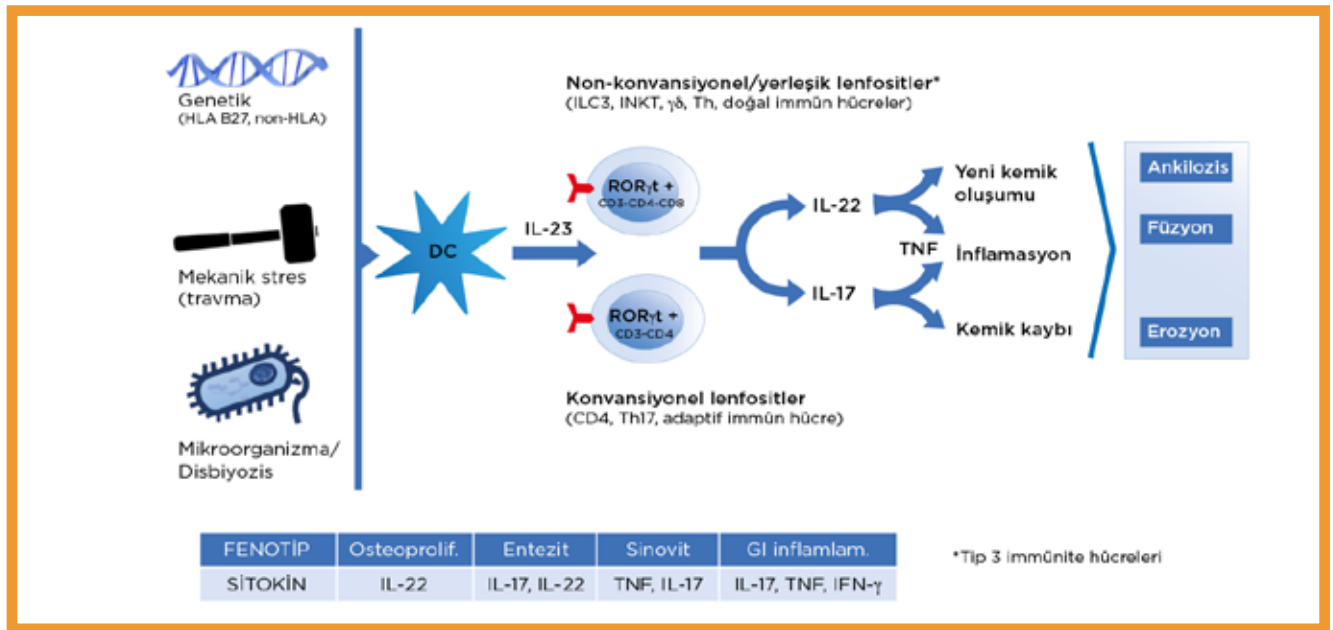
Son yıllarda AS patogeneziyle ilgili çalışmalarda tip 3 immünitadaki bozukluklar önem kazanmıştır.¹ Tip 3 immünite yaygın olarak nükleer faktör ROR γ t'ü eksprese eden ve IL-17 ailesinin sitokinlerini üreten doğal ve edinsel efektör hücreleri tarafından aracılık edilen sistemdir. Doğal lenfoid hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücrelerini tip 3 immünitinin önemli hücreleridir.¹ Geleneksel Th17 hücrelerine ek olarak, doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC), $\gamma\delta$ -T hücrelerinin alt grupları, mukozal ilişkili invariant T (MAIT) hücreleri ve invariant doğal öldürücü T hücreleri (iNKT) içerir. Bu hücrelerin ortak özelliği IL-23 reseptörü, ROR γ t ve IL-23 imza sitokinlerini (IL-17 ve IL-22 gibi) eksprese eder. iNKT ve $\gamma\delta$ -T hücreleri, hem T hücresi reseptörü (TCR) aktivasyonu üzerine hem de TCR'den bağımsız stimülasyondan sonra geniş bir sitokin spektrumu salgılayan innate benzeri T hücrelerinin alt popülasyonlarıdır ve bu şekilde doğal ve adaptif immünite arasında bir köprü görevi görür.²¹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok non HLA gen AS ile ilişkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, bu genlerin çoğu, tip 3 bağışıklıkla ilişkilidir.¹

Yapılan çalışmalarda IL-17 ve IL-22 üreten grup 3 ILC'lerin (ILC3'ler) AS'li hastalardan alınan periferik kan ve dokularda artığı görülmüş (Şekil 4).¹

IL-23 / IL-17 aksı SpA ve PsA patogenezinde önemlidir.¹⁴ IL-23 – IL-17 eksen, lenfoid stres yanıtına bağlıdır. IL-23R eksprese eden geleneksel olmayan lenfositler (ILC'ler, NKT hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri ve mukozayla ilişkili invariant T hücreleri (MAIT) dahil) mukozal yüzeylerde homeostatik doku onarımına katılır. Bölgeye spesifik doğal immün reaksiyonlar, immün disregülasyon durumunda, bu hücrelerin doğal immün tepkilerini başlatabilir. Bu yanıt, ilk önce geleneksel olmayan lenfosit deregülasyonu ve daha sonra adaptif immün yanıt (Tc17, Th17 hücreleri ve diğerler adaptif hücreleri

içeren tepkiler) olarak ortaya çıkan IL-23-IL-17 ekseninden iki uçlu bir sitokin atağı olarak ortaya çıkabilir.¹⁸ IL-23'ün SpA'nın başlaması için gerekli olduğu, ancak hastalığın ilerlemesi için gerekli olmadığı, hastalığın ilerlemesinde ve devamında IL-17 ve IL-22'nin etkili olduğu görülmektedir. HLA-B27 sıçan modelini kullanan bir çalışmada, SpA patolojisinin başlangıcında IL-23'e bağlı olduğunu, ancak kalıcı olmadığını gösterdi. Bununla uyumlu olarak IL-23 tedavisi AS'de etkisiz bulunmuştur.^{8,14}

Lokal olarak yüksek oranda eksprese edilen IL-23, Th-17 hücrelerini aktive ederek, bu hücrelerden TNF- α , IL-21 ve IL-22 üretimini artırarak kronik inflamatuvar sürece katkı sağlar. IL-22 kemik proliferasyonuna yol açan osteoblastları aktive eder. IL-17 ve TNF



Şekil 4. Spondiloartrit patogenezi^{4,14,18,27}

Genetik zeminde mikro travma veya disbiyozis yoluyla lokal olarak IL-23 salgılanır. Dokuda yerleşik doğal immüniteye ait non konvansiyonel lenfositler (ILC3, iNKT, $\gamma\delta$ Th, MAIT) ve adaptif immün sisteme ait CD4 + Th17 hücreleri yüzeylerinde IL-23 reseptör (IL-23R) eksprese

eden ROR γ t + transkripsiyona faktörü içeren ve IL-17 salgılayan tip 3 immünite hücreleridir. Bu hücreler IL-17, TNF-alfa ve IL-22 salgılar. TNF alfa ve IL-17 inflamasyon ve kemiklerde erozyona yol açarken, IL-22 osteoproliferyonda (yeni kemik oluşumu, osteofit, ankiloz).

inflamasyon ve kemik erozyonuna yol açar. IL-23 ve IL-12 gibi patogenezinde rol alan birçok inflamatuvar sitokin intraselüler JAK/STAT yolağı üzerinden etki gösterir.²²

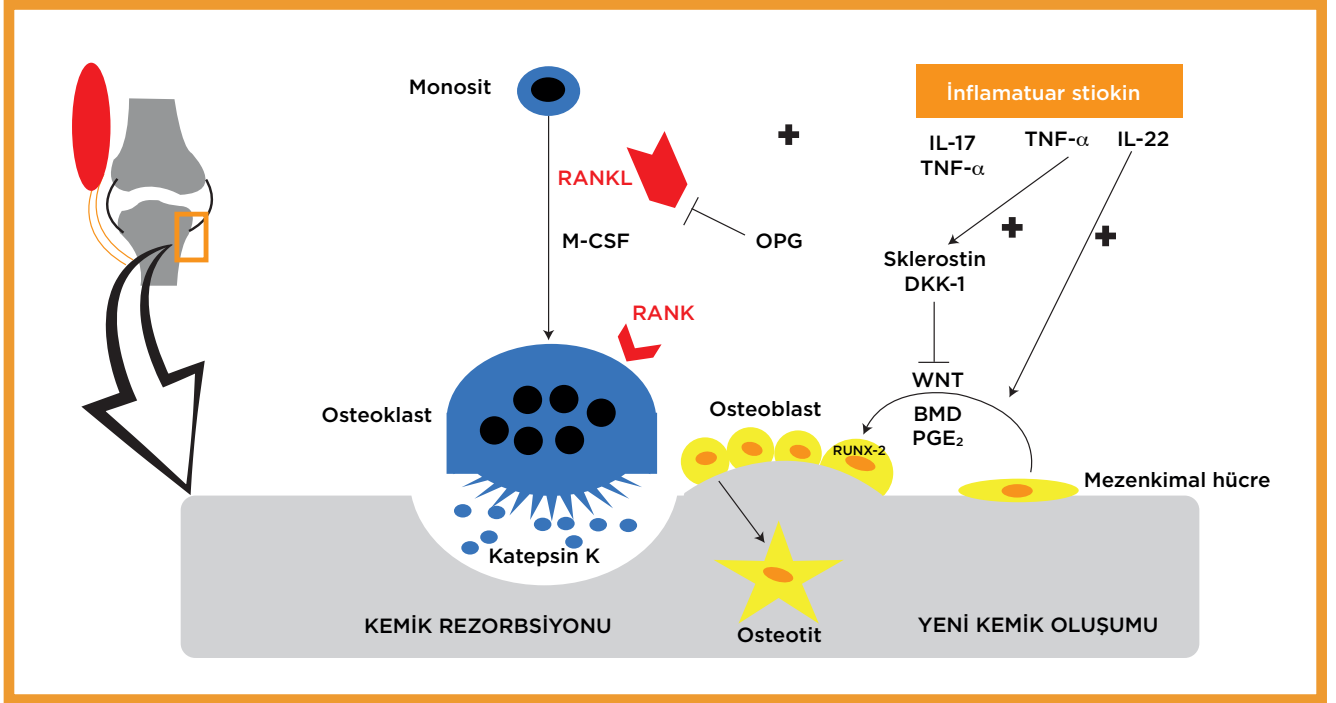
6. Kemik Erozyonu ve Yeni Kemik Oluşumu

Omurga ve SİE'ler üzerinde daha önce bahsedilen histopatolojik çalışmalar, SpA yapısal anormalliğinin bir yıkım ve yeni kemik oluşumu kombinasyonuyla karakterize olduğunu doğrulanmıştır. SpA'nın karakteristik patojenik özelliği, RA'dan farklı olarak kronik hastalık sürecinin sadece geniş kemik ve kırıkta yıkımına değil, aynı zamanda yeni doku oluşumuna ve hatta ankiloza yol açmasıdır. Spondiloartrit bir HLA-B27 / β 2 mikroglobülin transgenik sıçan modelinde öncelikle inflamasyonun başladığı, daha sonra sürece kemik yıkımı ve osteoproliferasyonun eklendiği ifade edilmiştir. Fakat bu süreçlerin gelişim zamanı ve birbiriyle ilişkisi tartışma konusudur.²

Kemik yeniden şekillenmesi, osteoklast ve osteoblast aktivitesi arasındaki dengeyi içerir (Şekil 5). BMP, PGE2 ve Wnt sinyallerinin varlığında, mezenkimal kök hücreler kemik oluşturan hücreler olan osteoblastlar dönüşüm için uyarılır. BMP'nin doğal antagonisti Noggin ve Wnt yolunun inhibitörleri ise DKK1 ve sklerostindir. Bu moleküllere karşı antikorlar şu anda kemik oluşumunu uyarmak için geliştirilmektedir. Kemik rezorpsiyonunda öncüllerden türetilen osteoklastlar TNF, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar moleküllerden sinyal alır. Bunlar RANKL ve sonrasında kemik erozyonunu aktive eder. Doğal bir osteoklast oluşumu inhibitörü osteoprotegerindir (OPG). Bu yollardaki adımları bloke etmek için birkaç terapötik ajan kullanılır.

AS ve PsA seyrinde düzeyi artan TNF ve IL-17 RANKL düzeyini artırarak osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu tetikler. Ek olarak TNF- α wnt inhibitörleri olan sklerostin ve DKK-1 seviyesini artırarak osteoblast oluşumunu ve dolayısıyla yeni kemik oluşumunu baskılar. Diğer taraftan IL-22 ise osteoblast oluşumunu uyararak yeni kemik oluşumuna yol açar.^{23,24}

Son yıllarda yapısal hasara ilişkin bazı önemli hücresel ve moleküler görüşler ortaya çıkmaya başlamıştır. Klinik ve deneysel çalışmalar SpA'da inflamasyon ve yapısal hasar arasındaki karmaşık ilişkiyi açıklığa kavuşturmaya başlamıştır. Bir hipotez, SpA'daki osteoproliferasyonun başlangıçtaki fakat geçici bir inflamatuvar ve destrüktif durum tarafından tetiklenen bir onarım mekanizması olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte, deneysel modellerden elde edilen veriler, erken kemik erozyonlarının tamamen önlenmesinin osteoproliferasyonu etkilemediğini ve ayrıca osteoproliferasyonun belirgin inflamasyon ve yıkımla eş zamanlı olarak gerçekleştiğini göstermektedir. Bazı bilim insanları TNF dışında diğer inflamasyon türlerinin aslında osteoproliferasyonu yönlendirebileceğidir. Bu görüş, IL-22'nin deneysel entezitte yeni kemik oluşumundaki rolünü gösteren son hayvan verileriyle desteklenmektedir. Son zamanlarda, sTNF'nin aksine, tmTNF aşırı ekspresyonunun farelerde yeni kemik oluşumuna neden olduğu ve HLA-B27 tg sıçanlarındaki IL-17A blokajının sadece iltihabı tersine çevirmediği, aynı zamanda azalan osteoproliferasyonu da önlediği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda da IL-17A bloker secukinumab ile tedavi sırasında radyografilerdeki yeni kemik oluşumu 2 yıllık süreçte düşük saptanmıştır.



Şekil 5. Kemik remodelingi ve yapısal değişiklikler^{23,24,28}

Osteoklastlar, hematopoietik öncü hücrelerden (monosit) yüzeylerinde RANK eksprese osteoklast öncülerinin makrofaj-koloni uyarıcı faktörü (M-CSF) ve nükleer faktör- κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüyle uyarılmasıyla oluşan çok çekirdekli kemik yıkıcı hücrelerdir. Bu şekilde çok sayıda monosit uyarımlarla birleşerek çok çekirdekli osteoklastları oluşturur. RANKL'nin reseptörü RANK'ya bağlanması, osteoklast öncülerinin osteoklastlara dönüşümünü tetikler. Bu işlem, çeşitli adaptör proteinleri ve kinazlar tarafından geçici olarak düzenlenen RANKL-RANK sinyaline bağlı gerçekleşir. Proinflatuar sitokinler ve RANKL / M-CSF tarafından aktive edilen osteoklastlar, kemik yüzeyinde oluşan bir emici çukurda Cat K ve MMP'ler gibi katalitik enzimleri serbest bırakarak kemik emilimini başlatır. Monositler, TNF- α varlığında

osteoklastlara farklılaşmalarını arttıran OSCAR reseptörünü eksprese eder. RANKL, iltihaplı sinoviyumda Th17 hücreleri, kemik iliği stromal hücreleri ve tip B sinoviyositlerde bulunur. Th17 hücreleri IL-17 üretir ve sinoviyositlerde RANKL artışına yol açar. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu, RANK ve RANKL bağlanmasının yanı sıra M-CSF'nin sinoviyosit üretimi yoluyla indüklenir. Aktive osteoklastlar kemiği emer ve osteoklastogenez OPG tarafından inhibe edilir. Osteoblastlar, Wnt yolu boyunca mezenkimal öncülerden farklıdır. Wnt yolu ve osteoblast farklılaşması, osteositler tarafından üretilen sklerostin ve DKK-1 ile TNF- α tarafından inhibe edilebilir. PTH, prostaglandin E2 ve BMP de kemik metabolizmasını değiştirir. Osteoblastlar osteoklastogenez başlatan RANKL üretirken OPG RANKL'yi inhibe eder.

Kaynaklar

1. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(6):359-67
2. Hochberg M, Rheumatology, 2-Volume Set, 7th Edition, Elsevier -2018 (p.1009)
3. Arthritis Rheum. 1998;41:58-67
4. Kelley romatoloji-Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 2-Volume Set, 10th Edition, Elsevier -2016 (p.1245)
5. Mol Immunol. 2014;57:2-11
6. Psoriasis and Psoriatic Arthritis (book), CRC press-2018
7. Ann Rheum Dis. 2000;59:883-6
8. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spondyloarthritis> (2019)
9. Appl Clin Genet. 2014;7:105-15
10. N Engl J Med 2017;376:957-70
11. Rheum Dis Clin North Am. 2017;43:401-14.
12. Mol Med Rep. 2017 Apr;15(4):1943-51
13. Cukurova Med J 2018;43(Suppl 1):240-47
14. Front Immunol. 2018;9:2668
15. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:9-15.
16. Curr Opin Rheumatol. 2000;12:235-8
17. Dis Markers. 2004;20:309-12
18. Nat Rev Rheumatol. 2015;11:731-40
19. Arthritis Res Ther. 2019;21:248
20. Nat Rev Rheumatol. 2017;13:731-41
21. Nat Commun. 2019 Jan 2;10:9
22. Drugs. 2016;76(6):663-73
23. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41:643-63
24. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:349-57
25. Abul Abbas, Basic Immunology 6th Edition, Elsevier-2019
26. Primer to the Immune Response (Second Edition), Copyright-2014, P143-159
27. Nat Med 2012;18:1069-1076
28. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:518094.
29. <https://emedicine.medscape.com/article/332945-overview#a4>



Prof. Dr.
Süleyman Serdar Koca

Görüntüleme

Özet

Sakroiliit spondiloartritlerin (SpA) en karakteristik bulgularından olup görüntülenmesi SpA tanısının en önemli basamağını oluşturmaktadır. Sakroiliitin varlığını ortaya koymak için klinik bulgular ve fizik bakı sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Bu durumda görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekmektedir. Direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Ancak, direkt grafinin yalancı negatiflik, MRG'nin yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Bu yöntemlerin, tanısal başarısını artırmak üzere, çekimlerini ve değerlendirilmelerini standardize etmeye yönelik kılavuzlar oluşturulmuştur. Bu yazıda sakroiliitin görüntülenmesine yönelik elde edilen veriler derlenmiştir.

Giriş:

Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklarda, sakroiliak eklem (SİE) patolojileriyle sıkça karşılaşmaktayız. Sakroiliit varlığında gluteal bölgede ağrı hissedilmektedir. İnflamatuar bel ağrısındaki gibi inflammatuar karakterdedir. Nadiren bacaklara doğru yayılır ve kesinlikle dizin distaline kadar yayılmaz. Fizik bakıda sakroiliitin varlığını göstermek için FABER, FADIR ve sakroiliak eklem kompresyon testleri yapılmalıdır. Klinik bulgular ve fizik bakı sonucunda şüphe duyulan hastalarda SİE patolojilerini görüntülemek için direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sintigrafi ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilmektedir.¹⁻⁴

Sakroiliit SİE'nin herhangi bir nedenle inflamasyonudur. Sakroiliit ankilozan spondilit (AS) gibi SpA grubu hastalıkların en karakteristik bulgusudur. Ancak, SpA dışı hastalıkların da SİE patolojilerine neden olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 1).⁵

Tablo 1. SpA grubu hastalıklardan diğer SİE patolojisi yapan hastalıklar⁵

DISH: >50 yaş, DM ile ilişkili, anterior longitudinal ligaman ossifikasyonu var. SİE ankilozu olabilir.
Osteitis Condensans Ilii: İliak kanatta üçgen şeklinde skleroz, doğum sayısı ile ilişkili. Ancak doğum yapmamış kadın ve erkekte de görülebilir.
Paget hastalığı
Sarkoidoz: %7-14'ünde sakroiliit var, sıklıkla unilateral
FMF
Enfeksiyonlar: Brusella, streptokok, stafilokok
Kanserler
Dejeneratif değişiklikler: Sıklıkla vertebrada olur; ancak SİE'de nadir görülür
Sakrum kırığı
İdiyopatik hipoparatiroidizm

SİE; sakroiliak eklem, DM; diabetes mellitus, DISH; diffüz idiyopatik skeletal hiperostozis, FMF; Ailesel Akdeniz Ateşi

Tablo 2. Sakroiliak eklem patolojisi yapan hastalıklar⁶

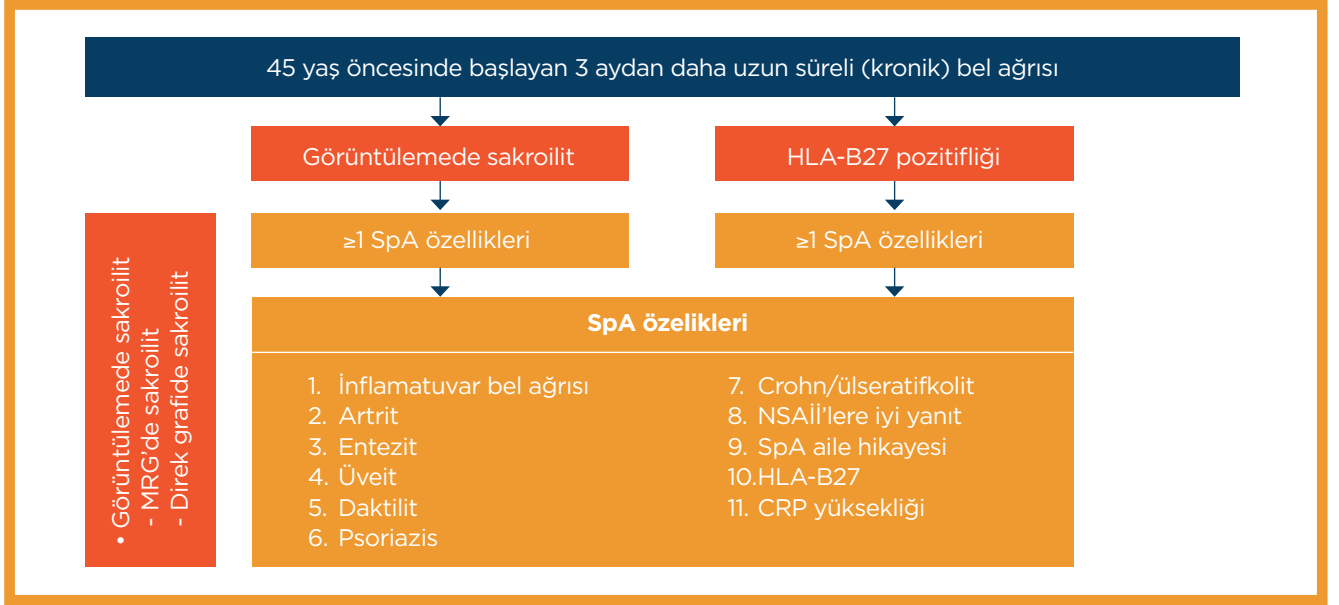
SpA dışı sakroiliit nedenleri	%
Osteitis condensans ilii	9
Anatomik varyantlar	5
Septik sakroiliit	5
Dejeneratif	4
DISH	1.5
Mekanik stres	0.7
Malignite	0.3

SpA; spondilartirit, DISH; diffüz idiyopatik skeletal hiperostozis

Kronik alt bel ağrısı olan 281 hastanın sakroiliak MRG'si retrospektif olarak tekrar irdelenmiştir. %44'ü normal değerlendirilmiş, ancak %56'sında sakroiliit bulguları gözlenmiştir. MRG'de sakroiliit bulguları olanların %25'inde sakroiliit nedeni aksiyel (ax)-SpA iken; %31'inde sakroiliit başka nedenlere bağlı kabul edilmiştir (Tablo 2). Yaşlılar ve kadınlarda sakroiliitin SpA dışı nedenlere bağlı olması daha sık gözlenmiştir.⁶

Sakroiliak eklem patolojilerinde görüntüleme:

Direkt grafilerde sakroiliit (özel pozisyonda sakroiliak eklem grafisi-Ferguson grafisi) varlığı aranmalıdır. Direkt grafide sakroiliitin tespit edilmesi için uzun hastalık süresi gerekmektedir. ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) ax-SpA klasifikasyon kriter setine göre grafi normal olsa da şüphe devam ediyorsa MRG yapılmalıdır (Şekil 1).⁷ Direkt grafide sakroiliit bulgularının tanımı ve tanısal kabulü ise Modifiye New York AS kriterlerinde belirtilen kabul edilmektedir (Tablo 3).⁸ AS klasifikasyon kriterlerinde bahsi geçen radyografik sakroiliit evreleri 1966 yılında tanımlanmıştır (Tablo 4).⁹



Şekil 1. ASAS Aksiyel SpA Sınıflama Kriterleri⁷

Bu set 45 yaşından önce başlamış ve 3 ayı aşan süre bel ağrısı olan hastalara uygulanır.

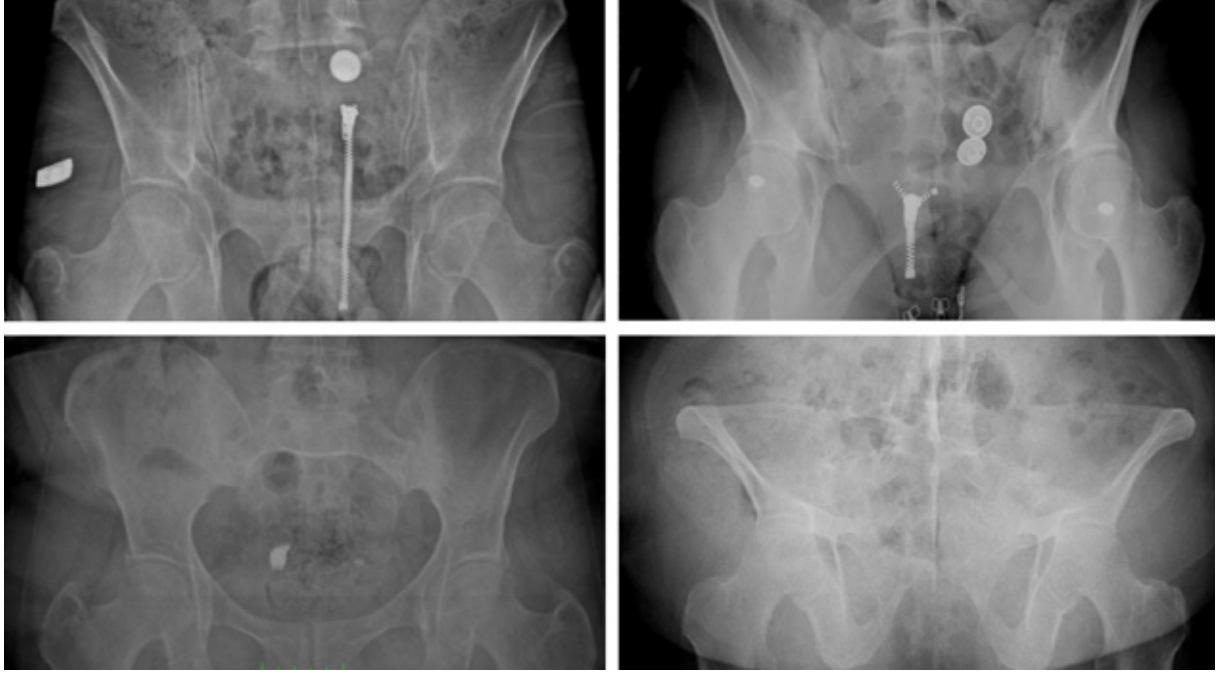
SpA; spondilartirit, HLA; insan lökosit antijen, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, NSAİİ; non steroidal antiinflamatuvar ilaç, CRP; C reaktif protein

1. Konvansiyonel radyografi:

Sakroiliitin direkt grafi bulguları subkondral kemik plağında bulanıklaşma, komşu kemikte erozyon ve sklerozdan oluşur (Şekil 2) (Tablo 4). SİE'nin iliak tarafını kaplayan kıkırdak, sakral tarafını kaplayan kıkırdaktan çok daha ince olduğu için erozyonlar ve subkondral skleroz önce iliak tarafta izlenir ve bu tarafta daha belirgin olma eğilimindedir. Subkondral kemik erozyonlarının ilerlemesiyle SİE'de yalancı genişleme görüntüsü oluşabilir (Şekil 3). Zamanla fibroz, kalsifikasyon, interossöz köprüleşme ve ossifikasyon oluşur. İlerleyen aşamalarda erozyonlar daha az belirgin hale gelir; ancak en belirgin radyolojik özellik haline gelen subkondral skleroz kalıcıdır. SİE'lerde tam kemik ankilozu (Şekil 2D) genellikle yıllar sonra oluşur.

İleri hastalık döneminde sakroiliak değişimleri ortaya koymada radyografi

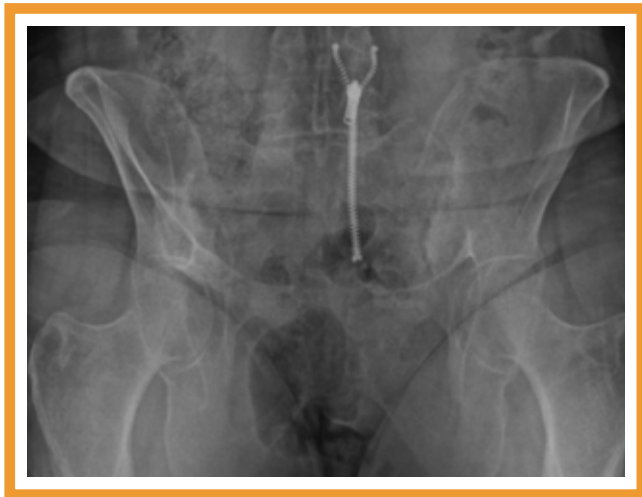
standarttır.¹⁰ Skleroz, erozyon, yalancı genişlemeler ve ankiloz sakroiliitin major bulgularıdır (Tablo 4). Ancak, hastalığın erken evresinde düşük duyarlılık ve özgüllüğünden dolayı konvansiyonel radyografi kısıtlı değere sahiptir (Şekil 4A, 4B ve 4C).^{11,12} Diğer taraftan, SİE'nin düzensiz biçimli yapısı, sakral ve iliak parçaların üst üste gelmesinden ötürü, bu eklemin komplike anatomisini aydınlatmada konvansiyonel radyografinin başarısı sınırlıdır. Bu yapısal engelin üstesinden gelmek için hasta prone pozisyonda iken tüp 30-35°'de antero-posterior (AP) grafi alınır (Ferguson grafisi). Bazı merkezlerde, pelvis AP radyografisi yaygın olarak tercih edilmekte ve grafinin özel pozisyonda çekilmesinin ilave yarar sağlamadığı ifade edilmektedir.¹⁰ Ancak, özel pozisyonda çekilen direkt grafide, SİE aralığı AP grafilere göre, daha iyi görülmektedir.



Şekil 2. Pelvis grafisinde sakroiliit bulguları

A: Normal bulgular (Evre 0), B: İliak kantlarda belirgin skleroz (Evre 2), C: İliak ve sakral kanatlarda skleroz, eklem aralığı bazı bölgelerde net seçilmiyor (Evre 3), D: Her iki SİE total ankilozu (Evre 4)

Tablo 3. 1984-Modifiye New York AS Kriterleri⁸



Şekil 3. Pelvis grafisinde iliak kanatlarda skleroz, erozyon ve sağ iliak kanatta psodowidening görünümü

Klinik kriterler:

- 3 aydan daha uzun süredir devam eden, dinlenmeyle rahatlamayan, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
- Lumbal vertebrada sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
- Yaş ve cinsiyet düzeltilmesi yapılmış değerlere göre göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık

Radyolojik kriterler:

- Tek taraflı 3-4. derece sakroiliit
- Çift taraflı ≥ 2 . derece sakroiliit

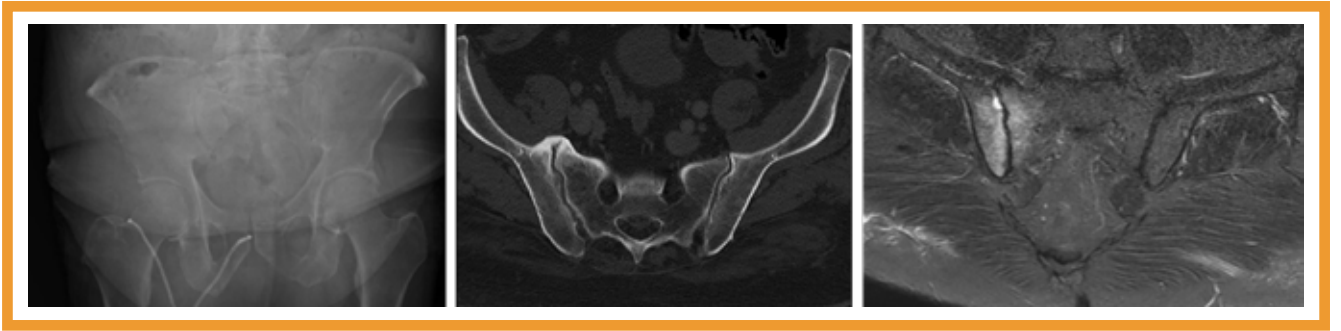
Direkt grafide sakroiliitin derecelendirilmesi:

0: Normal, 1: Şüpheli sakroiliit, 2: Hafif sakroiliit, 3: İlimli sakroiliit, 4: Ankiloz

*Bir radyolojik kriterle birlikte en az bir klinik kriter varlığında kesin AS tanısı konulur.

Tablo 4. Sakroiliitin radyografik evreleri (1966)⁹

Evreler	Tanımlar
0	Eklemler normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Minimal değişiklikler (eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın skleroz ve erozyon)
3	Orta derecede değişiklikler (erozyon, skleroz, parsiyel ankiloz, eklem aralığı genişlemesi veya daralması gibi bulgulardan biri veya daha fazlasının eşlik ettiği orta veya ileri evre sakroiliit)
4	Şiddetli anormallik (total ankiloz)



Şekil 4. Pelvis grafisinde ve BT'de sakroiliiti destekler bulguları olmayan hasta çekilin MRG'de aktif inflamatuvar lezyon saptanmıştır.

a. Konvansiyonel grafinin tanısal değeri:

Düşük maliyeti ve her yerde ulaşılabilir olması nedeniyle, SİE'nin görüntülenmesinde ilk olarak direkt grafinin kullanımı öneriliyor.¹⁻³ Ancak, erken evrelerde direkt grafi bulgularının duyarlılığı düşüktür.⁴ DESIR kohortunda:¹¹ Semptom süresi <3 yıl olan 648 hastanın %13.5'inde, SPACE kohortunda:¹² Semptom süresi <2 yıl olan 500 hastanın %11.6'sında sakroiliit direkt grafide gösterilebilmiştir. Diğer taraftan, sakroiliitin direkt grafi bulgularını değerlendirmede uzmanlar arasındaki uyum dahi çok düşüktür ($\kappa < 0.5$).⁴

b. Konvansiyonel grafinin hastalık monitörizasyonundaki yeri:

Radyografik değerlendirmenin standardizasyonunu sağlamak üzere Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI), Stoke AS Omurga Skoru (SASSS) ve SASSS'nin modifiye bir biçimi olan mSASSS skorumla sistemleri geliştirilmiştir. BASRI, SASSS ve mSASSS AS ve radyografik axSpA hastalarının monitörizasyonunda kullanılan ölçeklerdir. SASSS lomberde T12-L5 arasında yer alan 6 intervertebral aralıkta ön ve arka olmak üzere 0-3 arasında skorlanarak elde edilirken, mSASSS hem lomberde hem de servikalde C2-T1 arasında sadece önde benzer biçimde skorlanır. Ancak, omurga ve kalça radyografilerinin değerlendirilmesini temel alan BASRI daha yaygın olarak kullanılmaktadır ve BASRI'de SİE bulguları dikkate alınmaktadır (Tablo 5).¹³

Tablo 5. Bath AS Radyoloji İndeksi (BASRI)¹³

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

2. Bilgisayarlı Tomografi:

SİE'nin komplike anatomisinden dolayı, BT'nin SİE'lerin anatomik yapısını daha çok boyutlu göstermesi, BT'nin avantajıdır.^{4,14} Böylece, BT sakroiliitin SİE'de oluşturduğu kemiksel yapı değişimlerini tanımda konvansiyonel radyografiden daha üstündür. BT küçük ankiloz alanları ve erozyon gibi erken kemik değişikliklerinin saptanmasında güvenilir bir metottur. Yapısal hasarın saptanmasında en uygun teknik BT'dir; ancak SİE'de inflamasyon araştırılacaksa MRG daha doğru seçimdir. İnflamasyon erken evre, yapısal hasarlar ise geç evre bulgularıdır. SpA grubu hastalıklarda sakroiliitin erken tanısı açısından direkt grafiye ilave sınırlı

bulguları ortaya koyuyor olması ve MRG'den başarılı olmaması nedeniyle sakroiliitin tanısında BT tercihi sınırlı kalmaktadır. EULAR (European League Against Rheumatism) önerilerinde, direkt grafide sakroiliit gösterilemedi ve MRG için kontrendikasyon varsa SİE BT'si istenmesi önerilmiştir.³

Direkt grafiyle karşılaştırıldığında, yüksek maliyeti ve daha yüksek radyasyona maruz kalınması BT'nin dezavantajlarıdır.^{4,14} Düşük doz BT ürolitiazis tanısı ve pulmoner nodüllerin izleminde kullanılıyordu. Geçtiğimiz yıllarda düşük doz BT ile SİE'nin başarılı şekilde görüntülediği ve maruz kalınan radyasyon miktarının belirgin azaltıldığı bildirilmiştir.¹⁵ Düşük

doz BT ile görüntülemenin direkt grafiden daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur.¹⁶ Ancak, bu konuda daha fazla kanıtı ihtiyacı olduğu kesindir.

Dezavantajlarının daha fazla olması nedeniyle, ASAS axSpA klasifikasyon kriterlerinde⁷ ve SpA hastaları için EULAR görüntüleme önerilerinde³ SİE'nin BT ile görüntülenmesi yer alamamıştır. Ancak, vertebraların görüntülenmesinde (tanı ve izlem) BT kullanılabilir. Düşük doz BT ile vertebral görüntülemeyle elde edilen verilere göre skora yapılan SİAS (sensitive imaging of axial spondylarthritis) skorunun mSASSS skorundan 5 kat daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur.¹⁷ Ek olarak, SİAS ile vertebralardaki hastalığa özgü bulgular %84 iken, mSASSS dikkate alındığında bu oran %46 olarak raporlanmıştır.¹⁷

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Sakroiliitin erken tanısında klinik değerlendirme ve hikaye sınırlı kaldığından, güvenilir görüntüleme bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. Konvansiyonel radyografi en kolay ulaşılabilen ve kabul gören radyolojik yöntemidir. Ancak, semptomların başlangıcı ve objektif radyolojik bulguların ortaya çıkması arasında sıklıkla uzamış bir zaman periyodu vardır. Tanı için vazgeçilmez özellikteki radyolojik sakroiliit gelişimi için semptom başlangıcından itibaren ortalama 5-10 yıl geçmesi gerekir.

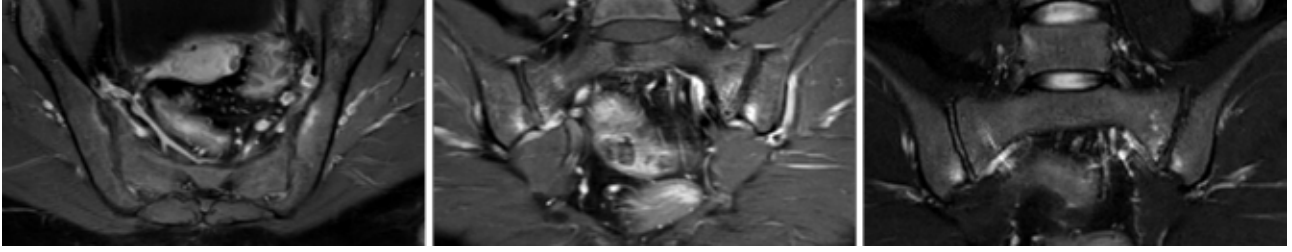
Konvansiyonel radyografilerde geç dönem bulguları saptanabilmektedir. Ayrıca, SİE'nin normal anatomik oblik seyri, sakral ve iliak kesimlerin birbirleri üzerine örtüşmesi ve eklem yüzeyinin doğal dalgalı yapısı, sakroiliit ön tanılı

hastalarda direkt grafilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu sebeplerden dolayı sakroiliitle ilişkili erken patolojik değişikliklerin ortaya konması için direkt radyografilerden daha duyarlı ve etkin görüntüleme yöntemlerinin kullanımına gereksinim duyulmuştur. Diğer metotlarla görüntülenmesi zor olan eklem kapsülü gibi periartiküler doku anormalliklerini, subkondral kemik ve çevre ligamanları içeren karmaşık ve düzensiz SİE anatomisini görüntülemeye daha başarılı olması MRG'nin bir avantajıdır. Diğer görüntüleme yöntemleriyle kıyaslandığında, MRG'de maruz kalınan radyasyon miktarının düşük olması diğer bir avantajıdır.

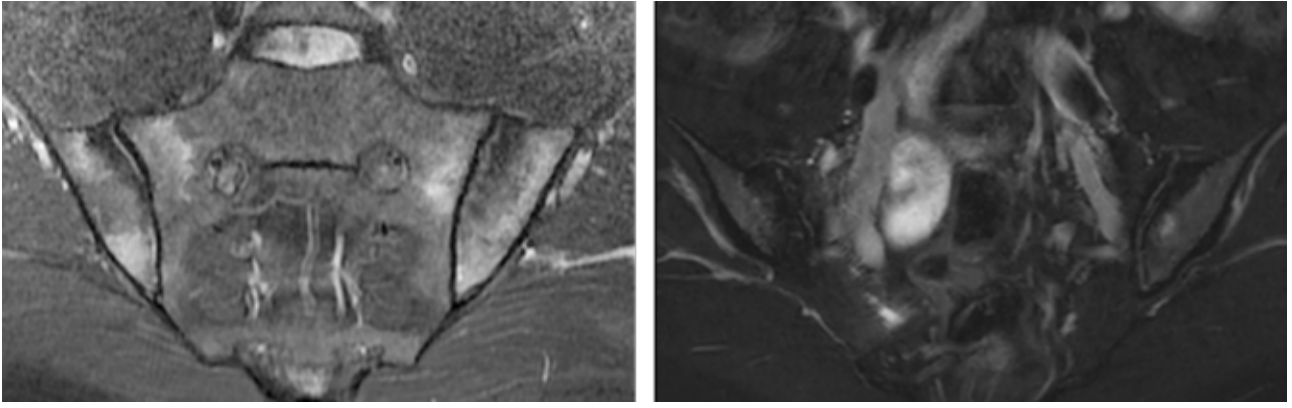
a. Uygun sekanslar ve kontrast kullanımı:

Aktif lezyonların görüntülenmesinde T1 ve T2 ağırlıklı standart sekanslar ve T2 ağırlıklı yağ baskılı sekans (T2-fat-suppressed), STIR (short tau inversion recovery) tekniğiyle çekilen sekans ve T1 ağırlıklı kontrastlı (gadolinium) sekanslar değerlendirilmelidir.⁴ T1 ağırlıklı sekanslarda, kemik iliğindeki yağ yapı nedeniyle SİE hiperintens görünür. Bu sekans anatomik yapıyı daha iyi ortaya koyduğu için erozyon gibi yapısal hasarların en iyi görüldüğü sekansdır. Yağ baskılı sekanslarda ise kemik iliğinde ödem oluyorsa hiperintens görünecektir.

T1 ağırlıklı kontrastlı sekanslarda inflamasyon bölgesindeki hipervaskülarizasyon nedeniyle, artmış kontrast tutulmasıyla inflamasyon daha iyi ortaya konulabilmektedir (Şekil 5A ve 5B). STIR tekniğiyle çekilen sekanslarda, kontrast kullanımına gerek kalmaksızın kemik iliği ödemi gösterilerek aktif inflamasyon bulguları yakalanabilir (Şekil 5C).



Şekil 5. T1 ağırlıklı aksiyel (A) ve koronal (B) kesitlerde kontrast uygulandığında kemik iliği ödemi belirgin hale gelmiştir. Aynı hastanın STIR kesitinde (C) kontrast uygulamaya gerek kalmadan kemik iliği ödemi belirgin haldedir.



Şekil 6. SİE MRG'sinde STIR kesiti (A) ve T2 ağırlıklı SPAIR kesitinde (B) kemik iliği ödemine yapısal hasarlardan skleroz eşlik etmektedir.

EULAR3 ve ESSR (European Society of Musculoskeletal Radiology)¹⁸ T1 ağırlıklı ve STIR sekanslarının beraber değerlendirilmesini önermektedir. Kemik iliği ödemi bulgusunun özgüllüğü düşüktür, kemik iliği ödemine T1 ağırlıklı kesitte eşlik eden erozyon görüldüğünde MRG'nin tanısal değeri daha da artacaktır (Şekil 6).

STIR tekniğinde, yağ sinyali tamamıyla baskılandığından ve daha üstün yağ-su kontrastı sağlandığından daha çok kullanılmaktadır (Şekil 5C). STIR sekansında aktif inflammatuar süreçte; artan serbest su moleküllerine bağlı olarak sinyal yoğunluğu artar. SİE'nin incelemesinde STIR sekansının kullanımı

son yıllarda önem kazanmıştır. Bu sekans yağdan gelen sinyalleri tamamen baskılayarak daha iyi yağ-su kontrastı elde ettiği için inflammatuar değişiklikleri saptama duyarlılığı oldukça yüksektir. STIR sekansının kullanıldığı bazı çalışmalarda bu sekansın inflammatuar değişiklikleri kontrast madde uygulamasıyla çekilen dinamik MRG kadar iyi gösterebildiği öne sürülmüştür (Şekil 5). T2 ağırlıklı yağ baskılı sekansların SİE'deki kemik iliği ödemi göstermede STIR sekanslardan daha iyi olabileceği de iddia edilmektedir.¹⁹

STIR ve T2 ağırlıklı yağ baskılı kesitlerin değerlendirilmesiyle SİE MRG'sinin tanısal değerinin arttığı ortaya konulmuştur. Eski usullerle yapılan SİE MRG'si için

likelihood ratio (olasılık oranı) 9 iken, STIR ve T2 ağırlıklı yağ baskılı kesitlerin değerlendirilmesiyle likelihood ratio 26 - 44.6'ya yükselmiştir.^{4,20} MRG'ye kontrast kesitler eklenirse, STIR sekansı ile elde edilen bulgulara ilaveten sinovit tespit edilebilir. Kemik iliği ödemi olmadan, tek başına sinovitin tanısal değeri ise düşüktür^{4,21} (ama yine de yapalım).⁴

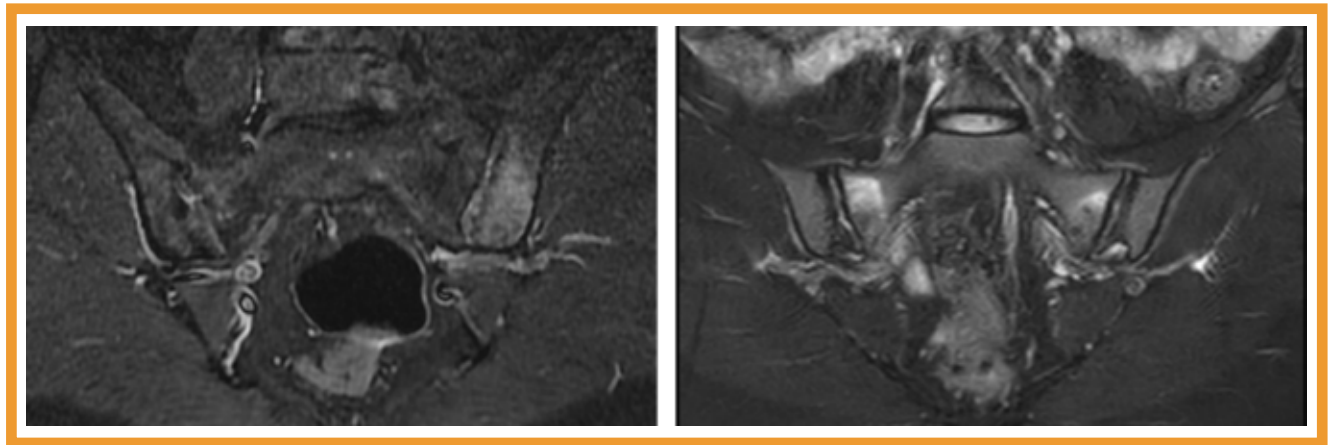
b. MRG'de tespit edilebilecek lezyonlar:

Sakroiliak eklem MRG'sinde aktif inflammatuar (kemik iliği ödemi, kapsülit, sinovit ve entezit) ve kronik inflammatuar (yapısal değişiklikler: skleroz, erozyon, yağ metaplazisi ve ankiloz) değişiklikler tespit edilebilir (Tablo 6).

Tablo 6. Sakroiliak MRG'de tespit edilen inflammatuar ve yapısal değişiklikler¹

Aktif inflammatuar lezyonlar	Kronik inflammatuar lezyonlar
1. Kemik iliği ödemi (osteit)	1. Skleroz
2. Kapsülit	2. Erozyon
3. Sinovit	3. Yağ depolanması
4. Entezit	4. Kemik köprüleşmesi/ ankiloz

ASAS grubu SİE MRG'sinde sakroiliit tanısı için subkondral veya periartiküler alanda kemik iliği ödemi (aktif inflamasyon) şart koşmuştur (Şekil 6 ve 7). Aktif inflamasyon bulgusu kabul ettikleri kemik iliği ödeminin STIR sekansında, osteitin ise T1 ağırlıklı kontrastlı kesitlerde görülebildiğini ifade etmiştir. **Aktif inflamasyon bulgusu; aynı koronal kesitte iki veya daha fazla olmalı ya da tekrarlayan iki veya daha fazla kesitte görülebilmesi şart koşulmuştur.** Sinovit, kapsülit ve entezit gibi diğer aktif inflamasyon bulgularının sıklıkla kemik iliği ödemine eşlik ettiği bildirilmiştir. Tek başına nadir görüldükleri ve bu durumda tanı için yetersiz olduğu bildirilmiştir.^{2,22} ASAS tanımlamasının yapısal hasarları içermiyor olması ve spinal MRG bulgularının dahil edilememiş olması ASAS tanımının dezavantajıdır.



Şekil 7. SİE MRG'sinde kemik iliği ödemi görünümü

1. Kemik iliği ödemi; SİE'nin kartilajinöz kısmında subkondral bölgesinde gözlenebilen kemik iliği ödemi sakroiliitin en erken ve en sık MRG bulgusudur.⁴ AxSpA hastalarının %15-85'inde tespit edilir (Tablo 7).²⁰ Sıklık için verilen bu geniş aralığın nedeni çalışmalara alınan hastaların farklılıklarından kaynaklanıyordur. ASAS MRG kriterlerinde değerlendirme için standardizasyon belirlenmiş; teknik veya okuyucu kaynaklı aksaklıklar minimuma indirilmeye çalışılmıştır. Bir kesitte iki ve daha fazla kemik iliği ödemi veya bir lezyon iki ve daha fazla kesitte görülmesi şart koşulmuştur.²

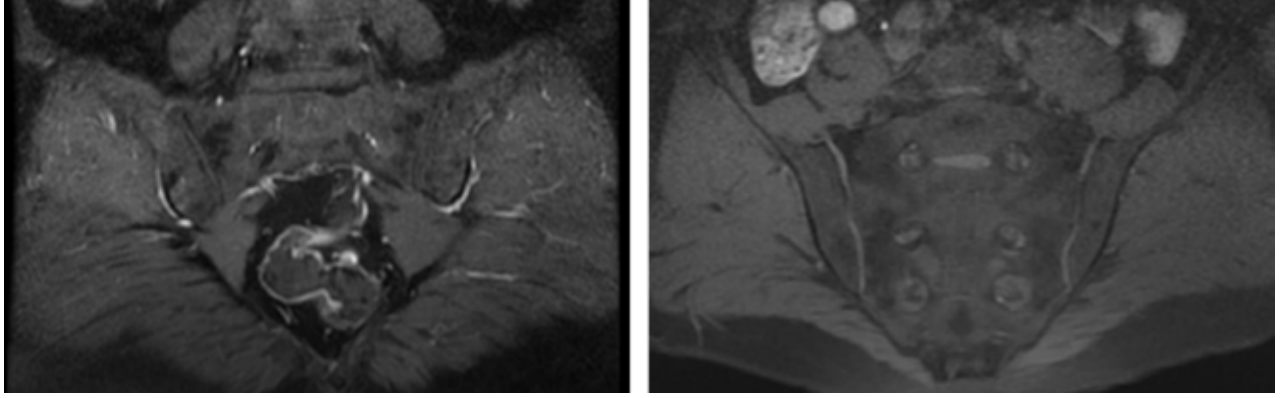
Tablo 7. SİE MRG'sinde kemik iliği ödem bulgusu sıklıkları²⁰

Aktif inflammatuar	Sıklık, %
AS	85
İnflammatuar bel ağrısı (radyografi normal)	67
Non spesifik bel ağrısı	23
Sağlıklılar	7

SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) MRG indeksinde ikiden fazla skora ulaşmak şart koşulmuştur. SPARCC metodunda, her bir SİE (üst iliak, alt iliak, üst sakral ve alt sakral olacak şekilde) 4'e ayrılır. Kemik iliği ödemi görünümü varsa 1, yoksa 0 puan verilir. Böylece, tek bir kesitte her bir SİE için maksimum 4 puan verilir (her iki eklem için toplam 8 puan). Lezyon çok şiddetli ise ilave 1 puan daha verilmektedir. Şiddeti de dikkate aldığımızda tek bir kesit için toplam maksimum puan 12'dir. Değerlendirme sırasında en az 6 kesitin değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylece, 6 kesitten gelen puanlar maksimum 72 olabilir.²³

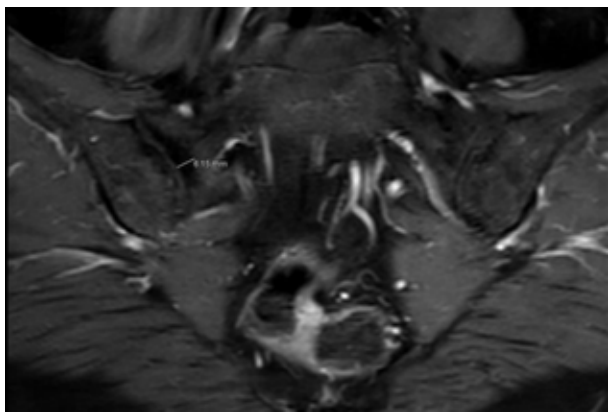
Sakroiliak eklem MRG'sinde (ASAS ve SPARCC tanımlamalarını karşılayan) kemik iliği ödem bulgusunun yalancı pozitiflik oranı %20-40'lara kadar çıkabilmektedir.⁴ Atletler, sporcular ve doğum yapanlarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir. 1 cm'den daha geniş kemik iliği ödemi bulgusu SpA'da görülen sakroiliite daha özgüdür. Yine de axSpA tanısını sadece MRG bulgularına dayandırmamak gerekir. SPACE kohortunda MRG ile axSpA tanısı konulan, hastalığın erken evrelerinde hastaların %40'ında axSpA'nın diğer klinik ve radyografik bulguların olmadığı ortaya konulmuştur.²⁴ Ancak MRG tek başına değil, klinik ve radyografik bulgularla beraber değerlendirilmelidir.

2. Yağlı Değişiklik; SİE'nin subkondral kemik iliğinde, T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens görülür. Fizyolojik yağlı değişiklik heterojen görünümde iken, axSpA'da yağlı değişiklik homojen doğada ve keskin sınırlıdır. Ek olarak, axSpA'da yağlı değişikliğe diğer yapısal değişiklikler sıklıkla eşlik eder. En az iki kesitte yağlı değişiklik açısından bakıldığında; sağlıklılarda %15, non spesifik bel ağrısı olanlarda %19 ve non radyografik axSpA'da %37 sıklık rapor edilmiştir.²⁰ Yağlı değişiklikle beraber en az iki SpA özelliği arandığında; non radyografik axSpA'da %25, non spesifik bel ağrısı olanların %3'ünde yağlı değişiklik görülürken, sağlıklıların hiçbirisi bu koşulu sağlayamamıştır.²⁵ SPACE kohortunda non radyografik axSpA hastalarının %23'ünde yağlı değişiklik gözlenmiştir.²⁶ Kemik iliği ödemi bulgusundan farklı olarak, atletlerde yağlı değişikli bulgusu sıklığı %10'un altındadır.²⁷



Şekil 8. Yağlı değişiklikler

3. Erozyon; SİE MRG T1 ağırlıklı kesitlerinde kortikal kemiğin siyah görünüm kaybına neden olur. İliak kanatta oluşan erozyonlar eklem aralığında genişleme (pseudo-widening) bulgusuna neden olmaktadır. Erozyon yapısal hasarlardan olup, sakroiliitin geç evre bulgularından biridir. Geç evre bulgularını ortaya koymada radyografi ve BT daha başarılı kabul edilir. Ancak MRG'nin erozyonları ortaya koymadaki duyarlılığı %79, özgüllüğü %93 iken; radyografinin duyarlılığı %42, özgüllüğü %86 olarak rapor edilmiştir.¹⁶



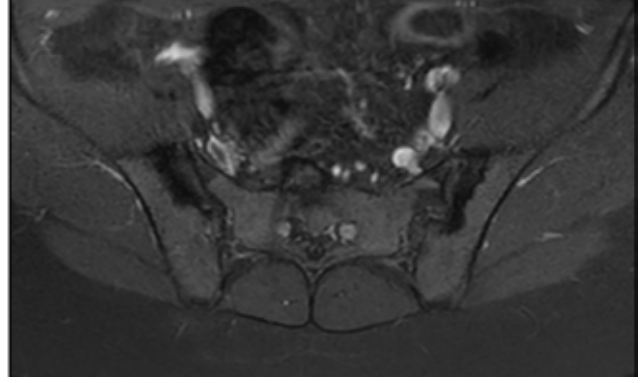
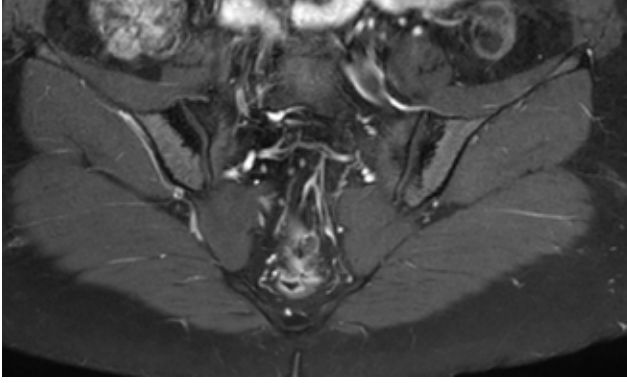
Şekil 9. Sağ iliak kanatta erozyon

En az iki kesitte erozyon saptanma oranı non radyografik axSpA hastalarında %60'larda iken, bu oran non spesifik bel ağrısı olanlarda %8, sağlıklılarda %3 olarak bildirilmiştir.²⁰ Diğer taraftan, non radyografik axSpA hastalarında kemik iliği ödemi olmayanların yaklaşık %10'unda erozyon olduğu bilinmelidir.^{4,20}

4. Skleroz; yapısal lezyonlardandır. Radyografide ve BT'de daha iyi görülmektedir, MRG'de de ortaya konulabilmektedir. 5 mm'den daha geniş skleroz lezyonunun erozyon ve ankiloz kadar tanısal değeri olduğu ortaya konulmuştur.⁴ 5 mm'den daha dar olan sklerotik lezyonlar SpA'ya özgü değildir.

c. Sarkoiliak eklem MRG'si normal hastada spinal MRG'nin tanısal değeri:

ESSR axSpA hastalarında spinal MRG'nin sagittal düzlemde T1 ağırlıklı ve yağ baskılı kesitlerde değerlendirilmesini önermiştir.¹⁸ Vertebra köşe lezyonları (inflamasyon ve yağlı değişiklikler), entezit, faset artriti, kosto-vertebral artrit ve kosto-transvers eklem patolojileri gösterilebilir. **ASAS/OMERACT MRG çalışma grubu; ikiden fazla kesitte anterior veya**



Şekil 10. T1 ağırlıklı kesitlerde skleroz görünüşleri

posterior köşede üç veya üzerinde inflamatuvar lezyonun axSpa tanısında kullanılabileceğini ortaya koymuşlar.²⁸ Bu tanımın özgüllüğü oldukça yüksektir (yaklaşık %95); ancak duyarlılığı %15-30 arasındadır.

AxSpA hastalarında SİE MRG negatiflerin %15-20'sinde spinal MRG'de bulgu tespit edilebilmiştir; ancak sağlıklıların %18'inde yalancı pozitiflik olarak yorumlanabilecek spinal MRG bulgusu bulunmuştur.²⁹ Bu veriler dikkate alındığında, **axSpA tanısı için SİE MRG'sine ek olarak spinal MRG çekmenin tanısallık değeri oldukça kısıtlıdır.** Bu ifadeyi destekler şekilde, SPACE ve DESIR kohortlarında MRG'de sakroiliit olmayanların %1-2'sinde spinal MRG'de inflamasyon veya yağlı değişiklik bulgusu bildirilmiştir.³⁰

d. Sarkoiliak eklem MRG'si normal hastada sakroiliak eklem MRG'si yenilenirse:

DESIR kohortunda, radyografik axSpA'dan non radyografik ax-SpA'ya dönenlerin oranı %5.7 olarak raporlanmıştır. Bu durum okuma/değerlendirme hatası olarak yorumlanmaktadır. Tersine, DESIR

kohortunda, non radyografik axSpA'dan radyografik axSpA'ya dönenlerin oranı 2. yılda %4.9 ve 5. yılda %5.1 olarak raporlanmıştır.³¹

16-45 yaş aralığında, 3 ay- 2 yıldır bel ağrısı olan ve ≥ 1 SpA özelliği olan 188 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 31 hastada (%16.5) başlangıçta SİE MRG pozitifmiş. 3 ay sonra %11'inde, 1 yıl sonra ise %38'inde MRG negatifleşmiş. 157 (%83.5) hastada başlangıçta SİE MRG normalmiş. Bu grubun, 3 ay sonraki kontrol MRG'sinde %4.3'ünde, 1 yıl sonraki MRG'sinde %7.2'inde sakroiliit bulguları gözlenmiş. Erkeklerde ve HLA-B27 pozitiflerde risk daha yüksektir.³²

Bu veriler dikkate alındığında, başlangıçta sakroiliak MRG'si normal olanlarda tanı için tekrar SİE MRG yapılmasına gerek olmadığı söylenebilir.

Kaynaklar

1. SiEper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-i44.
2. Rudwaleit M, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
3. Mandl P, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1327-39.
4. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nature Rev Rheum*. 2019;15(11):657-72.
5. Merjanah S, et al. Mimics of axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(4):335-43.
6. Eshed I, Lidar M. MRI Findings of the Sacroiliac Joints in Patients with Low Back Pain: Alternative Diagnosis to Inflammatory Sacroiliitis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(11):666-9.
7. 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):777-83.
8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-8.
9. Bennett PH, Bruch TA. Amsterdam. Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148. 1966:456-7.
10. Maksymowych WP. Controversies in conventional radiography in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):839-52.
11. Dougados M, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598-603.
12. van den Berg R, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology* 2013;52:1492-9.
13. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2263-70.
14. Devauchelle-Pensec V, et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1412-9.
15. Chahal BS, et al. Radiation exposure to the sacroiliac joint from low-dose CT compared with radiography. *Am J Radiol*. 2018;211:1058-62.
16. Diekhoff T, et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1502-8.
17. de Koning A, et al. Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:293-9.
18. Sudoł-Szopińska I, et al. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin. Musculoskelet. Radiol*. 2015;19:396-411.
19. Greese J, et al. Detection of sacroiliitis by short-tau inversion recovery and T2-weighted turbo spin echo sequences: results from the SIMACT Study. *J. Rheumatol*. 46, 376-383 (2019).
20. Weber U, et al. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eightyseven subjects. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3048-58.
21. De Hooge M, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the early detection of spondyloarthritis: no added value of gadolinium compared with short tau inversion recovery sequence. *Rheumatology* 2013;52:1220-4.
22. Maksymowych WP, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1550-8.
23. Maksymowych WP, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):703-9.
24. Ez-Zaitouni Z, et al. Presence of multiple spondyloarthritis (SpA) features is important but not sufficient for a diagnosis of axial spondyloarthritis: data from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1086-92.

25. Weber U, et al. Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis. *J. Rheumatol.* 2014;41:75-83.
26. de Hooze M, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1308-14.
27. Weber U, et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:736-45.
28. Hermann KG, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1278-8.
29. Weber U, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2015;74:985-92.
30. Ez-Zaitouni Z, et al. The yield of a positive MRI of the spine as imaging criterion in the ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: results from the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1731-6.
31. Dougados M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1823-1828.
32. Bakker PAC, et al. Is it Useful to Repeat Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints After Three Months or One Year in the Diagnosis of Patients With Chronic Back Pain and Suspected Axial Spondyloarthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(3):382-91.



Prof. Dr.
Mehmet Sayarlıoğlu

Romatolojik Hastalıklarda Sakroiliit

Sakroiliit, sakroiliak eklemin inflamasyonu demektir ve sıklıkla çeşitli derecelerde inflamatuvar bel-kalça ağrısına neden olur. Sakroiliit inflamatuvar spondiloartropatilerin yaygın bir bulgusudur. Bu grupta beş temel hastalık vardır; ankilozan spondilit, psoriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarıyla birlikte olan spondilit (enteropatik artrit) ve sınıflandırılmayan spondiloartrit.¹ Sakroiliit Behçet hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), SAPHO sendromu (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis) gibi diğer romatizmal hastalıklarda da daha nadir olarak gelişebilir.

Bu yazıda ağırlıklı olarak spondiloartrit grubunda olan hastalıkların genel eklem tutulumları ve sakroiliak eklem üzerine olan etkileri anlatılacak, adı geçen diğer hastalıklardan kısaca bahsedilecektir.

Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS) kronik, multisistem inflamatuvar bir hastalıktır. Esas olarak sakroiliak eklem ve aksiyel iskeleti tutar. Diğer klinik bulgular periferik artritis, entezit ve eklem dışı organ tutulumudur.

İnflamatuvar bel ağrısı AS'de en yaygın bulgudur ve yaklaşık olarak hastaların %75'inde ilk bulgudur. Ağrı daha çok gluteal ve sakroiliak bölgede lokalize edilir. İnflamatuvar bel-sirt ağrısı genellikle sinsi başlar, aralıklı alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreder. Ağrı sıklıkla tek taraflı ve aralıklı olarak başlar, genellikle başlangıçta sakroiliak eklem lokalizasyonuna uyan lumbosakral bölgededir. Daha sonra hastalık genellikle ilerler, yakınmalar devamlı ve bilateral hale gelir. En az 30 dakika süren sabah tutukluğu hastalarda yaygındır, semptomlar fiziksel aktiviteyle iyileşir. Bazen sabaha doğru hastalar tutukluk ve ağrıyla uyanabilir.^{2,3}

Periferik kas-iskelet tutulumu tüm hastaların %30-50'sinde vardır. Entezit temel patolojik durumlardan biridir, tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerinde inflamasyon ile karakterizedir. Bu bölgelerde önce erozyon, sonra osteit ve ossifikasyon gelişir, periostal yeni kemik oluşumunun radyolojik bulgularıyla sonuçlanır. En yaygın olarak aşil tendonu, plantar fasya (kalkaneus ve metatars başına yapışma yerleri), beşinci metatars başı, tibial tuberosit, patelanın üst ve alt taraflarıyla iliak kresttedir. Bunların dışında daha az olarak büyük torakanter, iskiyal tuberosit, kostokondral bileşkeler, distal skapula, lateral epikondil, distal ulnada da gelişebilir. Entezopatik lezyonlar özellikle sabahları daha belirgin olan ağrılı bir klinikle kendini gösterir. Bazen artritis mi, entezit mi

ayırmak zor olabilir. Ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu konuda yardımcıdır.

Eklem tutulumu en yaygın kalça, omuz ve göğüs duvarı eklemlerinde (akromiyoklaviküler, sternoklaviküler) belirgindir, genellikle hastalığın ilk 10 yılı içinde tutulur. Omuz ve kalça tutulumu radyografik olarak eklem hasarıyla sonuçlanır. Omuz ve kalça tutulumu juvenil başlangıçlı AS'de erişkin başlangıçlı olana göre daha yaygındır. Diğer periferik eklemler daha az ve daha ılımlı bir şekilde tutulur. Alt ekstremiteleri tutan asimetrik oligoartritis en yaygın tutulum şeklidir. Temporomandibüler eklem %10 oranında tutulur, çene ağrısı ve eklem hareket açıklığının azalmasıyla birlikte. Kostovertebral ve kostotransvers eklemlerin tutulması solunum sırasında göğüs ağrısına ve solunumun kısıtlanmasına yol açar.

AS'nin başlangıç bulgusu genellikle sakroiliak eklemin tutulmasıdır. Bu bölgenin tutulması tanı için de önemlidir. Daha sonra diskovertebral, apofizyal, kostovertebral, kostotransvers ve paravertebral ligamanlar tutulur. İleri dönem AS'de omurganın kifoz ile sonuçlanan sabit postürü gelişir. Lomber bölgedeki kısıtlılık Schober testiyle değerlendirilebilir.

Sakroiliak inflamasyon AS'nin en erken bulgularındandır. İç kısımda ve daha ince olan iliak kıkırdak, daha kalın olan dış taraftaki sakral kıkırdaktan daha önce aşınır. Fibrokartilaj doku eklem aralığını doldurur ve takiben sakroiliak eklemlerin kemik ankilozu gelişir. Vertebrae'nin difüz osteoporozu vardır. İnflamasyon intervertebral disk ve vertebra gövdesinin

birleştiği yerden başlar. Omurgada ilerleyen dönemlerde anulus fibrozusun ossifikasyonu omurların füzyonuyla sonuçlanır (bambu kamışı görüntüsü). İnflamasyon ve erozyon tendon ve ligamentlerin yapışma yerinde de yaygındır (entezit).^{4,5}

Sakroiliak eklemde görülmemesinde bilateral tutulum görülür. Başlangıç döneminde erozyon ve sklerozu takiben subkondral kemikte bulanık bir görüntüyle karakterizedir. Devam eden erozyonla eklemde yalancı bir genişleme görüntüsü oluşur. Daha sonra giderek kemik ankilozu gelişir. MRG ile bu değişiklikleri direkt radyografiden daha erken dönemde yakalamak mümkündür. Sakroiliit tipik olarak simetrik olarak gelişir. Hastalığın erken dönemlerinde bazen asimetrik de olabilir.

Hastalarda eklem tutulumu dışında anterior üveit ve aortit gelişebilir. Akut anterior üveit hastaların %25-30'unda gelişir ve tek taraflıdır. Kardiyak tutulum (aorta yetmezliği ve ileti defektleri) genellikle geç bulgulardır ve nadirdir.

Nörolojik defisit spinal fraktür veya spinal stenoz nedeniyle gelişen cauda equina sendromuyla ilişkilidir. Spinal fraktür en yaygın servikal omurgada gelişir.⁴⁻⁶

Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA), psoriasisli hastaların %5-7'sinde gelişen kronik inflamatuvar bir artrittir. PsA eklemlerin ve entez bölgelerinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. En çok deri ve tırnak tutulumu vardır. Daktilit, üveit, osteit diğer ilişkili olduğu durumlardır. Periferik eklem tutulumu PsA'li hastaların %95'inde gelişir,

diğer %5'inde sadece aksiyel omurga tutulumu vardır. Psoriasis şiddetli olan hastalarda PsA'nın daha sık olduğunu gösteren çalışma olmakla beraber, psoriasis şiddetiyle eklem tutulumunun paterni arasında bir ilişki gösterilememiştir. Başka bir çalışmada püstüler psoriasis daha şiddetli bir PsA ile ilişkili bulunmuştur. 60 yaşın üzerinde başlayan PsA hastaları genç yaşta başlayanlara göre daha şiddetli başlangıç ve daha destrüktif seyir göstermektedir.

PsA'nın eklem tutulum paternleri aşağıdaki gibidir;

- Asimetrik oligoartrit
- Simetrik poliartrit
- Distal interfalangeal artropati
- Mutilan artrit
- Sakroiliiti olan veya olmayan spondilit

Asimetrik oligoartiküler artrit PsA'nın en yaygın tutulum şeklidir. El ve ayak parmakları fleksör tendon ve sinovyumun inflamasyonu ile genellikle ilk olarak etkilenir ve tipik olarak sosis parmağa (daktilit) neden olur. Diz gibi büyük eklemler de yaygın olarak etkilenir. Asimetrik oligoartiküler bir tutulum yapar.

Simetrik poliartrit, romatoid artrit (RA) benzeri bir tablodur. PsA'nın en yaygın tiplerinden biridir. El, el bileği, ayak, ayak bileği etkilenir. RA'dan farkı distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu, asimetrik olmaya eğilimlidir ve subkütan nodüller yoktur, romatoid faktör testi negatiftir. Genellikle RA'dan daha ılımlıdır ve daha az deformiteye neden olur.

Distal interfalangeal artropati, DİF eklem tutulumu PsA'nın klasik ve ayırt edici

semptomu olarak düşünülmesine rağmen hastaların %5-10'unda ve daha çok erkeklerde gelişir.

Mutilan artrit, PsA'nın nadir formlarından biridir. Hastaların %1-5'ini etkiler. Bazı raporlarda daha yüksek oran bildirilmiştir. Kemiğin resorpsiyonu (osteoliz), eklem bozulması, radyografik olarak kalem-hokka görüntüsünün oluşması, muayenede parmağın teleskopik hareketinin gelişmesi gözlenir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ve erken yaşta başlayan hastalarda daha siktir.^{7,8}

Sakroiliiti olan veya olmayan spondilit, PsA'lı hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur ve erkeklerde daha yaygındır. Spondilit ve/veya sakroiliitin klinik bulguları PsA'nın diğer alt gruplarıyla birlikte gelişebilir. Sakroiliitin radyolojik kanıtları olmadan da spondilit oluşabilir ve sıklıkla asimetrik olmaya eğilimlidir. Sabah tutukluğu ve sırt-bel ağrısı gibi klasik semptomlar olmadan da radyolojik olarak sakroiliit görülebilir. Bu nedenle sakroiliitin semptomlar ve radyolojik bulgular arasındaki korelasyonu iyi değildir.

Vertebral tutulum AS'de görülenden farklıdır, vertebra asimetrik olarak etkilenir, odontoidin erozyonu ve subluksasyonu ile atlantoaksiyel eklem tutulabilir. Nonmarjinal asimetrik sindesmofitler (karakteristik), paravertebral ossifikasyon ve daha az yaygın olarak disk kalsifikasyonu ile vertebral füzyon gibi daha az görülen radyolojik özellikler de saptanabilir.

Jüvenil Psoriatik Artrit

JPsa çocukluk artritlerinin %8-20'sini oluşturur ve başlangıcı monoartikülerdir.

Ortalama başlangıç yaşı kızlarda 4,5 yaş, erkeklerde 10 yaştır. Kızlarda daha fazla görülür. Hastalık genellikle ılımlıdır, bazen şiddetli ve destrüktif bir seyir gösterebilir. Çocukların %50'sinde artrit monoartikülerdir, benzer oranda DİF eklem tutulumu gelişir. Tenosinovit çocukların %30'unda görülür, tırnak tutulumu %71'inde vardır.

Sakroiliit çocukların %28'inde oluşur ve genellikle HLA-B27 pozitifliğiyle ilişkilidir. HLA-B8'in varlığı şiddetli hastalıkla ilişkilidir. HLA-B17 genellikle ılımlı form PsA ilişkilidir. Çocuklarda psoriasis ve artrit birlikte başlama oranı erişkinlerden daha yüksektir. %52 oranında artrit psoriasisten öncedir.

Reaktif Artrit

HLA-B27 pozitif kişilerde enterik veya ürogenital enfeksiyon epizotlarını takiben gelişen akut nonpürülan artritdir. Klasik üçlüsü üretrit, artrit ve üveit olarak bilinir. Etiyolojide Shigella, salmonella, yersinia ve campylobacter yaygın mikroorganizmalardır. Clamidia trachomatis reaktif artrite yol açan en yaygın ürogenital enfeksiyondur. Reaktif artrit cinsel yolla gelişen ürogenital enfeksiyonla oluşmuş ise SARS (sexually transmitted associated reactive arthritis), barsak enfeksiyonu sonrası gelişmiş ise GARS (gut associated reactive arthritis) olarak isimlendirilir. Erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak görülür. Her yaşta görülebilse de en sık 20-40 yaşlarında görülür. AS benzeri bulguları olan reaktif artrit HLA-B27 ile yakın ilişkisi vardır. Entezit yaygındır. Keratoderma blenorajika özellikle ürogenital enfeksiyon sonrası gelişen reaktif artritli hastalarda görülen bir deri bulgusudur. Klinik bulgular ılımlı

monoartiküler tutulumdan asimetrik poliartiküler artrit kadar geniş bir aralıkta izlenir. Erkeklerde üretrit veya prostatit, kadınlarda servisit veya salpenjit olabilir, hatta asemptomatik olabilir. AS'nin aksine yapısal semptomlar (halsizlik, yorgunluk, ateş gibi) yaygındır. Artrit tipik olarak alt ekstremitte eklemlerinde belirgindir. Asimetrik tutulum vardır ve klinik seyir içerisinde artrit bir eklemden diğerine geçme eğilimindedir. El bilekleri ve parmaklar da tutulabilir. Daktilit veya sosis parmak bir veya birkaç eklemden birden ortaya çıkabilir. Aşıl veya plantar fasyada entezit görülebilir. Sakroiliite bağlı bel ağrısı görülebilir.⁹

Konjunktivit ve şiddetli üveit gibi ekstraartiküler lezyonlar bazı reaktif artritli hastalarda görülebilir. El ve ayaklarda veziküler ve hiperkeratotik lezyonlar görülür ve keratoderma blenorajika olarak adlandırılır. Glans peniste sirisinat balanit görülebilir. Aortik regürjitasyon, kardiyak ileti defektleri ve pulmoner tutulum nadiren görülebilir.¹⁰

Erken dönemde radyoloji normaldir. Daha sonra jukstaartiküler erozyon ve eklem aralığında daralmayı takiben periartiküler osteoporoz gelişir. Periostite bağlı yeni kemik formasyonu gelişir. Tendon yapışma yerlerinde spur formasyonu görülebilir.

Sakroiliit ve spondilit geç dönemde ve nadiren gelişir. Sakroiliit tek taraflı ve asimetriktir. Ankilozan spondilitte olduğu gibi spondilit asendan bir seyir göstermez, herhangi bir seviyeyi tutabilir. Spinal füzyon nadiridir. Vertebralarda kaba ve nonmarjinal sindesmofitler görülebilir.¹¹

Enteropatik Spondiloartrit

Enteropatik SpA'da (ESpA) periferik tutulum ve aksiyel tutulum (sakroiliit olan veya olmayan) olmak üzere iki çeşit eklem tutulumu vardır. Diğer periartiküler manifestasyonlar entezopati, daktilit, tendinit, periostit, parmakta çomaklaşma, granülomatöz lezyonlar (eklem ve kemiklerde), osteoporoz ve osteomalazidir.

Periferik artrit, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalarında (CH) %17-20 oranında görülür ve CH'de daha yaygındır. Periferik artrit her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler ve daha çok 25-45 yaşlarında başlar. Eklem bulguları İBH tanısından önce, birlikte veya sonra ortaya çıkabilir. Genellikle akut başlangıcı vardır ve semptomlar 48 saat içinde üst seviyeye ulaşır. En yaygın klinik tablo asimetrik monooligoartritittir. En çok alt ekstremitenin büyük eklemlerini etkiler, üst ekstremitte eklemleri daha az sıklıkla etkilenir. CH'de küçük eklemlerin tutulumu daha tipiktir. Eklemler aralıklı alevlenmeler şeklinde etkilenir, 6 ay gibi bir sürede semptomlarda spontan gerileme gözlenir, küçük bir oranı kronik de olabilir. Ek olarak alevlenme dönemleri İBH'nin aktivite dönemleriyle uyumluluk gösterir. Artritin seyri genellikle intestinal tutulumun yaygınlığı ve şiddetiyle ilişki gösterir. ÜK'nin daha belirgin bir yönü ekstraintestinal komplikasyonların insidansı ile da (üveit, stomatit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum) ilişki gösterir. Kolektomi sonrası artritin gerilemesi sıklıkla gözlenir.

Genellikle artritin üç alt tipi vardır;

1. **Tip 1:** Pausiartiküler form (5'ten az sayıda eklem etkilenir): Akut, kendini sınırlayan, inflamatuvar barsak hastalığı

(İBH) tanısından önce gelişebilen, genellikle intestinal hastalık aktivitesiyle paralellik gösteren formudur.

2. **Tip 2:** Poliartiküler formu (5 veya daha fazla eklem): Semptomlar aylar veya yıllar sürebilir, İBH'den bağımsızdır.
3. **Tip 3:** Aksiyel ve periferik form: Aksiyel tutulum ÜK'ye (%2-6) göre CH'de daha yaygındır (%5-22). Başlangıcı enteritten öncedir ve seyri bununla ilişkili değildir. Progresif AS ve sakroiliit oluşabilir (bazen asemptomatik). Sakroiliak eklem ve vertebral kolonda progresif ankiloz gelişebilir. İBH ile ilişkili AS'nin klinik seyri idiyopatik AS gibidir.

ESSG SpA kriterleri temel alınarak yapılan çalışmalarda spondilit oranı %10-25, sakroiliit oranı %30-36 olarak bildirilmiştir.

Eklem dışı bulgular olarak eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit gelişebilir.¹²⁻¹⁴

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

Eklem tutulumu abdominal ataktan sonra ikinci sıklıkta görülen atak şeklindedir. Hastaların %95'inde akut ataklar vardır, genellikle büyük eklemleri tutar. Diz, ayak bileği, kalça en çok etkilenir. Vakaların %5'inde artrit kronik bir hal alabilir. Bazen hastalarda sadece artralji vardır. Sakroiliak eklem tutulumu nadirdir ve vakaların çoğunda HLA-B27 negatiftir.^{15,16} Langevitz ve ark. 3.000 FMF hastasından 11'ini SpA olarak tanımladı ve hepsi HLA-B27 negatifti.¹⁷ Brodey ve ark. 43 FMF hastasından 6'sında radyografik sakroiliit saptadı.¹⁸ Kaşifoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada tüm FMF hastaları arasında sakroiliit %7 olarak saptandı. Bu çalışmada

256 FMF hastasının %27.4'ünde kas-iskelet sistemi bulguları vardı. Sakroiliiti olan FMF hastalarında M694V mutasyon sıklığı %93.7, sakroiliiti olan FMF hastalarında HLA-B27 %47 oranında pozitif saptandı. Yazarlar bu bulgulardan sonra HLA-B27 ve M694V pozitifliğinin birlikte sakroiliit gelişiminde rolü olabileceğini düşünmüştür.¹⁹ Elbetteki bu farklı oranlar kullanılan tanı kriterlerine, kullanılan radyolojik yöntemlere göre değişiklik gösterebilmektedir.

Behçet Hastalığı

Deri ve mukoza bulgularından sonra kas-iskelet sistemi bulguları Behçet hastalığında ikinci sıradadır. 450 Behçet hastasında yapılan bir çalışmada, kas-iskelet sistemi bulguları %68.3'tü, hastaların %34.5'inde başvuru bulgularıydı. Diz ve ayak bileği en yaygın tutulan eklemdir. Monoartrit %12, oligoartrit %13.5, poliartrit %19.8 oranında saptandı. Sakroiliit %6 hastada gözlemlendi.²⁰ Başka bir çalışmada, 183 Behçet hastasının %74.8'inde eklem patolojileri saptandı, bunların %10.9'u artrit ve artraljiydi.²¹ Diz en sık tutulan eklemdi ve ayak bileği onu takip ediyordu. 13 hastada sakroiliit saptandı, 9 hastada bilateral. HLA-B5 %61 hastada, HLA-B27 sadece %9.7 hastada saptandı.

SAPHO Sendromu

1961 yılında tanımlanmıştır. Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, ve osteitis (SAPHO) sendromu, göğüs duvarında, sakroiliak eklemde ve uzun kemiklerde çeşitli kemik değişiklikleriyle karakterizedir (hiperostozis, artrit, aseptik osteomyelit), ayrıca bazı deri bulguları vardır. Deri ve kemik bulguları birlikte veya 20 yıla yayılan

bir sürede ayrı zamanlarda da gelişebilir. Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, seronegatif spondiloartropatiler ve tümörler konusunda dikkatli olmak gereklidir.²²

Sakroiliit hastaların %50'sinden fazlasında görülür ve genellikle tek taraflıdır, eklem iliak tarafı boyunca skleroz ve erozyonlu bir görünümündedir.^{23,24}

Referanslar

1. Braun J, et al. Imaging of Sacroiliitis. Clin Rheumatol. 2000;19:51-57
2. Rudwaleit M, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum. 2006; 54:569-78.
3. Sieper J, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009; 68:784-8.
4. Kim Y, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory joint disease. Hip and Pelvis. 2017;29:211-222.
5. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: Current concepts in pathogenesis. Current Allergy and Asthma Reports. 2015;15:489.
6. Sieper J, et al. Ankylosing spondylitis: An overview. Annals of the Rheumatic Diseases. 2002;61(Suppl 3):8-18.
7. Balakrishnan C, et al. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2013;79(Suppl 7):S18-S24.
8. Ruderman EM. Evaluation and management of psoriatic arthritis: The role of biologic therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;49(2 Suppl):S125-S132
9. Kvien TK, et al. Reactive arthritis: Incidence, triggering agents and clinical presentation. The Journal of Rheumatology. 1994;21:115-122.
10. Carter JD, et al. Reactive arthritis: Clinical aspects and medical management. Rheumatic Diseases Clinics of North America. 2009;35:21-44.
11. Townes JM. Reactive arthritis after enteric infections in the United States: The problem of definition. Clinical Infectious Diseases. 2010;50:247-254. ,
12. Peluso R, et al. Enteropathic spondyloarthritis: From diagnosis to treatment. Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013:(631408).
13. Peluso R, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015;6:65-77.
14. Specia S, et al.. Chronic bowel inflammation and inflammatory joint disease: Pathophysiology. Joint, Bone, Spine. 2017;84:417-420.
15. Jarjour RA, et al. Arthritis patterns in familial Mediterranean fever patients and association with M694V mutation. Mol Biol Rep. 2011;38:2033-6.
16. Eifan AO, et al. Incomplete attack and protracted sacroiliitis: an unusual manifestation of FMF in a child. Eur J Pediatr 2007;166:383-4.
17. Langevitz P, et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1997;27:67-72.
18. Brodey PA, et al. Radiographic changes in the sacroiliac joints in familial Mediterranean fever. Radiology 1975;114:331-3.
19. Kaşifoğlu T, et al. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. Clin Rheumatol 2009;28:41-6.
20. Taarit CB, et al. Rheumatologic manifestations of Behcet's disease: report of 309 cases. Rev Med Interne. 2001;22:1049-55.
21. Alekberova ZS, et al. Behcet's disease and joint affection. Ter Arkh. 2008;80:56-8.
22. Kahn MF, et al. The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8:333-362.
23. Maugars Y, et al. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. J Rheumatol. 1995;22:2135-2141.
24. Tomoyuki T, et al. SAPHO syndrome associated spondylitis. Eur Spine J. 2008;17:1391-1397.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

Romatolojik Hastalık Dışı Durumlarda Sakroiliit

Romatolojik hastalıklarda özellikle spondilartrit grubu hastalıklarda sakroiliit çok iyi bildiğimiz bir bulgu. Ancak romatolog olarak romatolojik hastalıklar dışındaki sakroiliit nedenlerini çok iyi bilmemiz gerekiyor. Bu bölümde inflamatuvar romatolojik patolojiler dışında sakroiliit yapan nedenleri tartışacağız. Romatolojik hastalık dışında sakroiliit yapan nedenleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz

1. Paget hastalığı
2. Tüberküloz
3. Piyojenik sakroiliit
4. Brucella
5. Sarkoidoz
6. Osteitis Condensans İlii

1. Paget Hastalığı

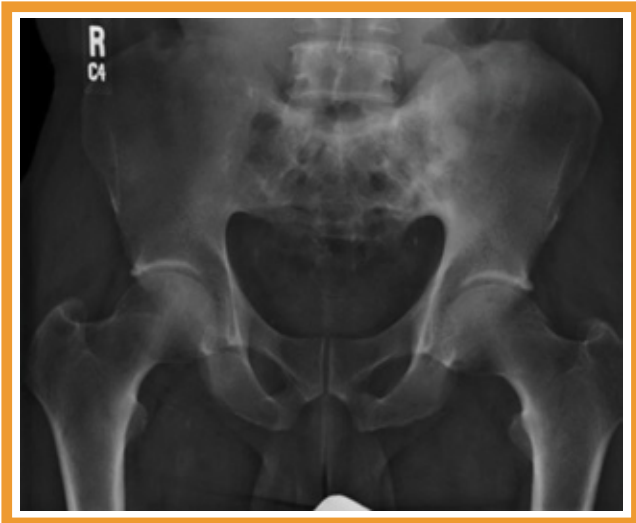
Osteitis deformans olarak bilinmektedir. 40 yaş üzerindeki popülasyonun %3-4 kadarını etkiler. Paget hastalığında görülen patolojik anomaliler aşırı ve anormal kemik remodelingine bağlıdır. Paget hastalığında kemiklerde 3 faz meydana gelir. Litik faz ya da başlangıç fazı. Bu fazda osteoklastlar aktiftir. İkinci faz mix faz, burada osteoblastlar resorbsiyon alanlarında tamir mekanizmasıyla görünür hale gelmiştir. Üçüncü faz, geç ya da inaktif faz olarak bilinir. Burada osteoblastlar predominant durumdadır.¹

Paget hastalığında sakroiliak eklemlerde füzyon görülebilir. Bu durum tek ya da bilateral olabilir.² Burada Antonelli ve arkadaşlarının bir vaka sunumunu ve literatürdeki sakroiliak eklem tutulumu bildirilmiş vakaları sunmak istiyorum.

54 yaşında Afro-Amerikan erkek hasta. Uzun süreden beri olan bel ağrısı yakınmasıyla Romatoloji Polikliniğine başvuruyor. Kronik hipertansiyon,

hiperlipidemi, depresyon ve kronik bel ağrısı dışında yakınması yok. 20 yaşlarında bel ağrısı başlamış. Son 10 yıldır sürekli olarak NSAİ ilaç almakta. Son 3 aydır bel ağrısı şiddetlenmiş. Derin, yer değiştiren gluteal ağrı tariflemeye başlamış. 30 dakika süren sabah tutukluğu mevcut. Egzersizle ağrısı rahatlamıyor. Fizik muayenesinde; TA:158/94 mmHg, solunum sesleri doğal, KVS doğal, batın normal, aktif periferik artriti yok. FABER muayenesi bilateral ağrılı, oksiput-duvar mesafesi sıfır, schober: 5 cm üzerinde saptanmış. Laboratuvar testlerinde; lökosit: 6.000, hemoglobin: 12.3, trombosit: 197.000, alkalen fosfataz: 331 (50-220), CRP: 4.5 mg/l, HLA B27: Negatif. Pelvis grafisinde bilateral evre 4 sakroiliit saptanmış (Şekil 1).

Bu hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları Paget hastalığıyla uyumlu bulunmuş. Hastaya zoledronik asit başlanmış.³ Hastanın pelvik ağrısı tedaviyle belirgin olarak rahatlamış. Literatürde 3 farklı yayındaki 8 vaka Tablo 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Pelvis grafisinde; bilateral sakroiliak eklemlerde total ankiloz

Tablo 1. Literatürde yayınlanmış Paget hastalığı, sakroiliit vakaları³⁻⁵

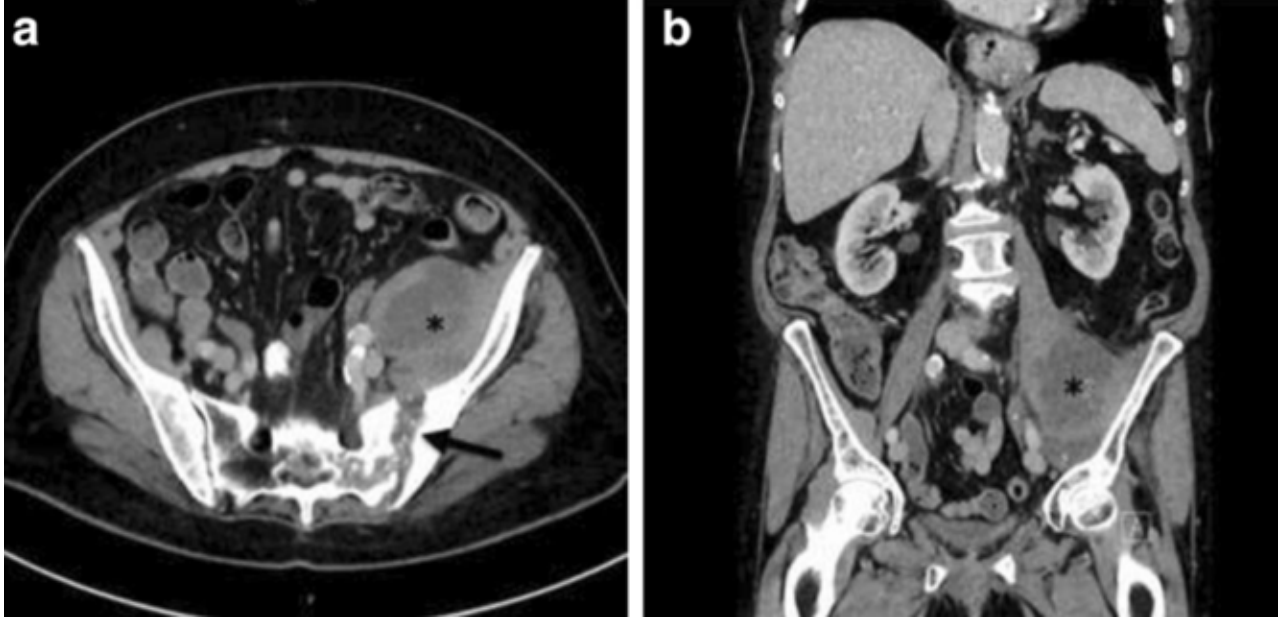
Yaş - cinsiyet	ALP (IU/L)	Tutulum	Görüntüleme
93 K	80	Bilateral	Sağ Sİ eklemdede füzyon
81 K	120	Bilateral	Sol Sİ eklemdede füzyon
70 E	160	Sol/unilateral	Sol Sİ füzyon
86 K	70	Bilateral	Bilateral füzyon
70 E	338	Bilateral	Bilateral füzyon
76 K	80	Sol/unilateral	Füzyon yok
45 K	106	Sol/unilateral	Sol iliak, pubis, ischium 5. lomber skleroz
54 E	331	Bilateral	Bilateral füzyon

2. Tüberküloz Sakroiliit

Tüberküloz (TB) dünya çapında en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Her yıl 10 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Hastaların 2/3'ten fazlası akciğer TB vakalarından oluşmaktadır. Kas-iskelet sistemi vakaların %3-5 kadarını oluşturmaktadır.⁶ Sakroiliak eklem tutulumu çok nadirdir; ancak tam oranı bilinmemektedir. TB sakroiliit genellikle psoas apsесinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Psoas apsесinin 2 türü vardır. Primer tip tropikal alanlarda yaygındır ve tanımlanmamış stafilokok bakteriyemisinin alttaki neden olduğu bilinmektedir. Sekonder psoas apsесi ise en sık ılıman bölgelerde yer almaktadır. Apandisit, divertikülit, Crohn hastalığı ve vertebral osteomyelit gibi intraabdominal ya da vertebral enfeksiyonların yayılımı sonucu gelişir. **Ateş, abdominal ya da sırt ağrısı ve kalça hareketlerinde kısıtlılık psoas apsесinin klasik triadıdır.** Ancak klasik triad hastaların %50'sinden azında görülmektedir. Non spesifik prezentasyon tanı gecikmesine neden olabilmektedir.⁷⁻⁹

Psoas apsесine sekonder sakroiliak eklem TB çok nadir bir klinik tablo. Çok yavaş bir gidiş gösterir. Konvansiyonel X-ray ile sakroiliak eklemde özelliklerin ortaya çıkması için aylar geçmesi gerekmektedir. Manyetik rezonans daha güvenli bir görüntüleme yöntemidir. Kemik iliği ödemi en erken MR bulgusudur. Sonraki aşamalarda eklemde efüzyon da görülebilir.¹⁰ Psoas apsесi görüldüğü zaman drenajı ve mikrobiyolojik incelemesi önerilmektedir.

Burada literatürde bulduğum bir vakayı paylaşmak istiyorum. 85 yaşındaki kadın hasta, sol kalça ağrısı ve sol kalça hareketlerinde kısıtlılıkla başvurmuş. Gece terlemesi, kilo kaybı ve ateş yakınması yok. Hipertansiyon, hipotiroidi ve astım tanılarıyla tedavi alıyor. Lomber ve sakroiliak MR ile değerlendiriliyor. Lomber vertebralarda dejenerasyon, sol sakroiliak eklemde hafif sıvı koleksiyonu saptanıyor. Sol sakroiliit tanısıyla NSAİİ tedavisi öneriliyor. 9 ay sonra yeniden şiddetlenen sol kalça ve lomber ağrı nedeniyle MR tekrarı yapılıyor. Sol sakroiliak eklemde destrüksiyon ve sol iliopsoas kasında 10*8*7 cm sıvı apse formasyonu izleniyor (Şekil 2).



Şekil 2. Hastanın sol sakroiliak ekleminde destrüksiyon, ok işaretiyle gösterilmiştir (a), sol iliopsoas kasındaki apse, yıldız ile gösterilmiştir (b).

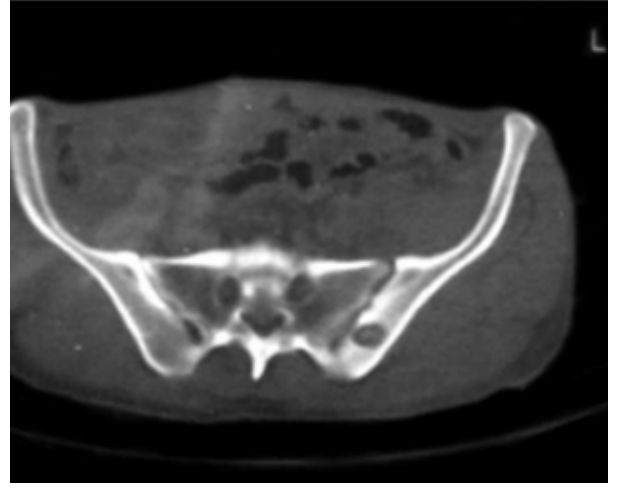
Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin: 10, CRP: 20.1 mg/L (0-5) olarak saptanıyor. Ancak hastanın kalça hareketi sırasındaki ağrı dışında başka yakınması yok. Apse cerrahi olarak drene ediliyor. Apse materyalinin kültüründe üreme yok. Ancak TB kültüründe ve TB PCR değerlendirmesinde Mycobacterium tuberculosis pozitif olarak saptanıyor. Sekonder psoas apsesi ve TB sakroiliit tanısı konularak izoniazid (100 mg), rifampisin (240 mg), pirazinamid (600 mg) ve etambutol (400 mg) olarak başlanıyor. 9 ay sonra bakılan kontrol MR'de sol sakroiliak ekleminde hafif ödem, destrüksiyon bulguları dışında özellik saptanmıyor.¹¹

Literatürde gözüme çarpan bir başka vaka Türkiye'den bildirilmiş. 28 yaşındaki erkek hasta son 5 aydır olan kalça ağrısı yakınmasıyla başvurmuş. Sol uyluk

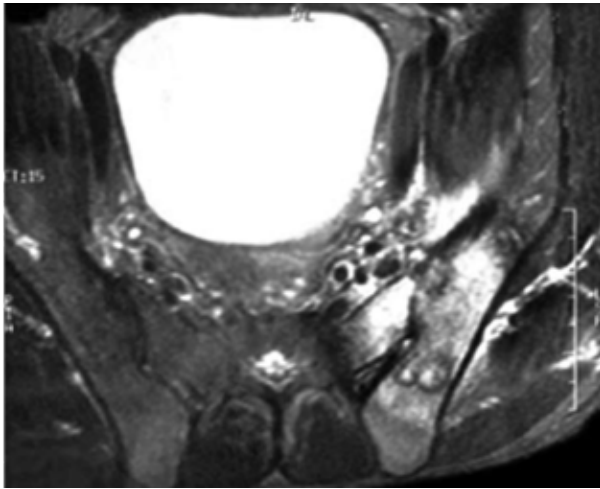
posterioru ve geceleri sol tarafında yattığında ağrısı oluyormuş. Son 2 ayda kilo kaybı ve gece terlemesi yakınması tarifliyor. Çekilen pelvik MR'de Brodie apsesi düşünülüyor. Sistemik değerlendirmesi normal, sol kalça fleksiyonu ve FABER testi pozitif saptanmış. Hastaya cerrahi planlanmış. Burada yapılan preop tetkiklerinde; ESR: 59 mm/h, CRP: 66.3, lökosit: 5300, Brucella: Negatif. Pelvis grafisinde: Sol sakroiliak ekleminde hafif skleroz (Şekil 3). Pelvik BT sol iliak kemikte 22*21 mm boyutunda litik alan (Şekil 4). Sakroiliak MR: Sol iliak kanat eklem komşuluğunda iliopsoas içerisinde 2 cm apse (Şekil 5). Bu sırada çekilen PA AC grafisinde: Her iki akciğerde, yaygın 1-2 mm opasiteler izlenmiş (Şekil 6). ARB pozitif saptanan hastaya 4'lü anti TB tedavi başlanmış. Tedavi bitiminde bakılan tetkik ve muayene bulguları normal bulunmuş.¹²



Şekil 3. Sol sakroiliak eklemda skleroz artışı



Şekil 4. Sakroiliak BT: Sol iliak kanatta 2*2 cm boyutunda litik alan



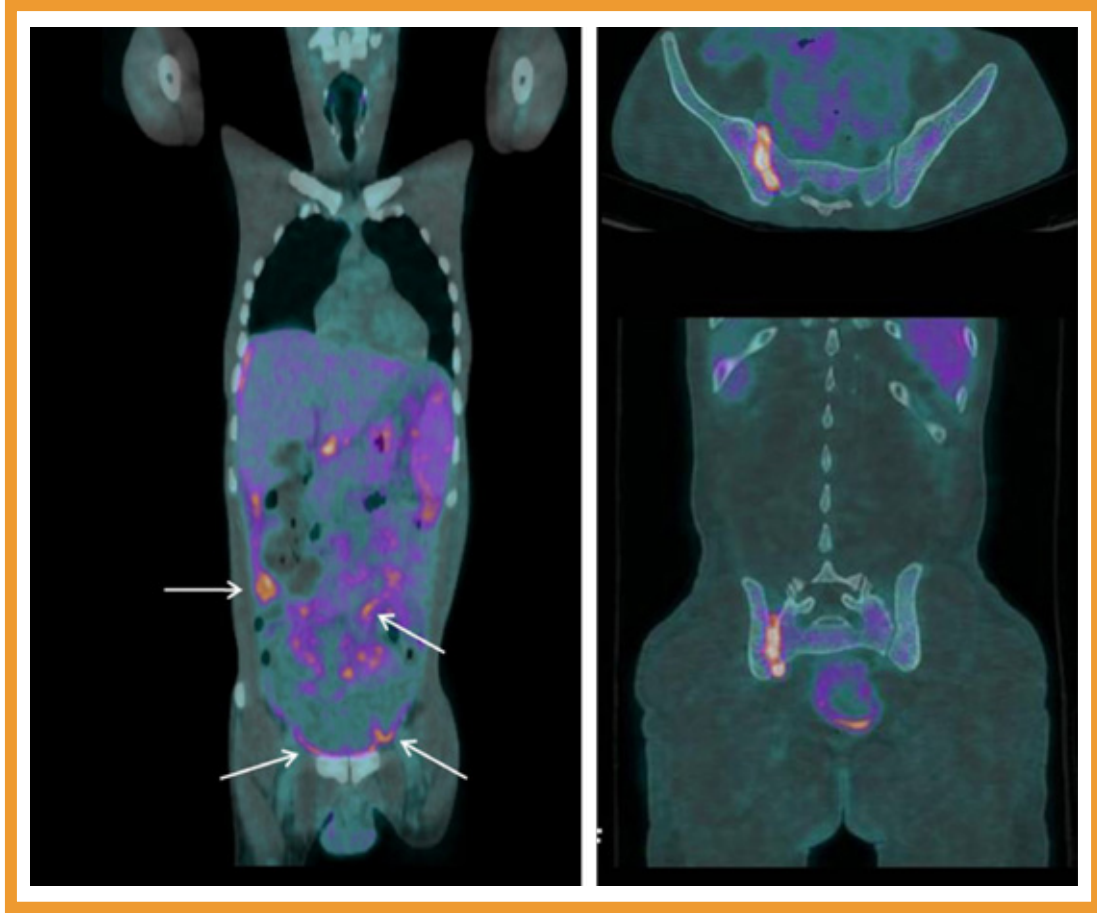
Şekil 5. Sol sakroiliak eklemda inflamasyon komşu iliopsoas kası içerisinde 2 cm çapında apse oluşumu



Şekil 6. Her iki akciğerde 1-2 mm çapında opasiteler (kar yağdı manzarası)

Literatürde yer alan başka bir vaka 44 yaşında erkek hasta. Ateş, kilo kaybı, malabsorbsiyon bulguları, diffüz abdominal ve pelvik assit, bel kalça ağrısı yakınmasıyla başvurmuş. Hastanın ESR ve CRP değerleri belirgin olarak yüksek saptanmış. Toraks normal sınırlarda, Batın BT'sinde yaygın assit saptanmış. Bu hastaya tanı amacıyla PET-BT yapılmış.

Tüm peritoneal kavitede artmış tutulum, toraks ve batında lenf nodlarında artmış tutulum. Ayrıca sağ sakroiliak eklemda sakroiliit saptanmış (Şekil 7). Abdominal parasentez yapılan hastada ARB pozitif saptanmış ve Mycobacterium tuberculosis izole edilmiş. 4'lü anti TB tedavi başlanmış. 6 ay sonra hastanın semptomları kaybolmuş.¹³



Şekil 7. PET-BT ile gösterilen peritoneal kavite ve sakroiliak eklemlerde artmış tutulum

Bellazreg ve arkadaşları, Tunus'ta bir merkeze ait 25 enfeksiyöz sakroiliit vakasını sunmuştur. 14 vakada piyojenik sakroiliit (%56), 6 vakada brucella sakroiliiti (%24), 5 vakada TB sakroiliti (%20) saptanmıştır. En sık klinik bulgu kalça ağrısı ve ateş olarak saptanmıştır.¹⁴

Ramlakan ve arkadaşları, retrospektif olarak TB sakroiliit vakalarını toparlamıştır. 1994-2004 yıllarında 15 hastanın verilerini paylaşmış, 14 vaka unilateral tutulum sergilemişken, 1 vaka bilateral sakroiliit oluşturmuştur. 13 vaka kadın, 2 vaka erkek hastada görülmüştür. Yaşları 15 ile 60 arasındadır. Ortalama yaş 27 olarak

hesaplanmıştır. Semptom süresi 11-39 hafta arasında değişirken ortalama semptom süresi 18 hafta olarak bulunmuştur. Hastaların tümünde ateş, kilo kaybı, iştahsızlık ve gece terlemesi semptomları bulunurken, kronik bel ağrısı, yürüme esnasında olan bel ağrısı da vakaların tümünde görülmüştür. Muayenede kalça hareketleri ağrılı, FABER testi pozitif olarak kaydedilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde; ortalama ESR: 78 mm/saat (45-138), normokrom normositer anemi ortalama hgb: 10.1 olarak görülmüştür. X-ray bulguları olarak eklem aralığında genişleme, eklem sınırlarında skleroz ve periartiküler osteopeni dikkat çekmektedir.¹⁵

3. Piyojenik Sakroiliit

Sakroiliak piyojenik enfeksiyon oldukça nadirdir. Çocuk ve genç kişilerdeki kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarının %1-4 kadarı sakroiliak enfeksiyondan oluşmaktadır. Sakroiliak eklem tutulumu genellikle tek taraflı olmakla birlikte, bilateral de olabilir.^{16,17} Semptomları diğer sakroiliit yapan nedenlerden ayırt edilemeyebilir. Kalça ağrısı, yürümekle o taraf kalça da ağrı olması hastalığın bulgularındandır. En sık ajan patojen olarak kan ve sinovyal sıvı örneklerinden Staphylococcus aureus izole edilmiştir. Ayrıca streptokok, Escherichia coli ve salmonella ajan patojen olarak bildirilmiştir.¹⁸ Şekil 8 ve 9'da septik sakroiliitli bir hastanın sağ sakroiliiti görülmektedir.

Literatürde enfeksiyöz sakroiliit denildiği zaman bunun içerisinde genel olarak brucella ve tüberküloz da dahil edilmektedir. Ancak burada sadece piyojenik sakroiliit anlatılacaktır. Hermet ve arkadaşları, Fransa'dan çok merkezli, 39 yetişkin enfeksiyöz sakroiliit vakasının özelliklerini paylaşmıştır. 39 vakadan 23 hasta kadın, 16 hasta erkek. Ortalama yaş 39.7 ± 18.1 olarak saptanmıştır. Sol sakroiliak eklem %39 tutulmuş, 5 vaka postpartum dönemde görülmüş, lomber-gluteal ağrı en sık semptom olarak belirlenmiştir. Ortalama tanı süresi 43.3 ± 69.1 olarak kaydedilmiştir. CRP seviyesi 149.7 ± 115.3 mg/l olarak bulunmuştur. 33 vakada ajan patojen izole edilmiştir. 16 hastada eklem ponksiyonu, 14 vaka kan kültürü, 2 vakada idrar sitobakteriyel incelemesiyle, 1 vakada ise psoas ponksiyonuyla tanı konulmuştur. En sık gram pozitif kok Staphylococcus aureus izole edilmiştir.¹⁸ Tablo 2'de şimdiye kadar literatürde bildirilmiş enfeksiyöz sakroiliitleri görebilirsiniz.



Şekil 8. Septik artritli bir olgunun tanıdan 1 ay sonraki pelvis grafisinde, sağ sakroiliiti



Şekil 9. Septik artrit tanısından 3 ay sonraki MR bulgusunda, sağ persiste eden sakroiliiti

4. Brucella Sakroiliiti

Enfeksiyöz kaynaklı sakroiliit nedenlerinden biri de brucelladır. Brucella zoonotik bire olup gram negatif kokobasildir. Brucella mikrobunun hematogen yolla yayıldığını gösteren eklem sıvısı kanıtları mevcuttur. Brucella vakalarının %20-40 kadarında kas-iskelet sistemi bulguları oluşturmaktadır. Vertebral osteomyelit ve sakroiliit brucella vakalarının en sık tutulum yerlerindendir.²¹

Tablo 2. Literatürdeki piyojenik sakroiliit serileri

	Zimmerman ve ark. ¹⁹ (n=177)	Mancarella ve ark. ²⁰ (n=97)	Mermet ve ark. (n=39)
Yaş (ortalama)	20.4	29.8	39.7
Cinsiyet (K/E)	1/0.85	1/1.56	1/1.44
Gebelik	6(%3.4)	7 (%7.2)	5 (%12.8)
Tutulum şekli	Unilat (%98.9)	-	Unilat (%59)
Mikroorganizma (Azalan sıklık sırasıyla)	Stafilokok Streptokok Psödomonas Salmonella E. coli	Stafilokok Streptokok Salmonella Psödomonas	Stafilokok Streptokok Psödomonas E. coli

Turan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, İç Anadolu bölgesindeki 202 brucella vakasını toparlamıştır. Bu vakalardan 94 hastada (%46.5) kas-iskelet sistemi tutulumu bildirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 46.7 ± 18 olarak bulunmuştur. Sakroiliit en sık tutulum bölgesi (%60.6) olarak bulunmuştur. Bu hastaların çoğunda (%82.4) bilateral sakroiliit saptanmıştır. Ayrıca geri kalan vakalarda %38.3 spondilodiskit, %16 periferik artrit, %1.1 bursit saptanmıştır.²²

24 yaşında kadın hasta, son 1 aydır olan ve giderek şiddetlenen sağ kalça ağrısı ve sabah tutukluğu nedeniyle başvurdu. Geceleri ağrıları olmakla birlikte, yürümekle de kalça ağrısı tarifliyor. Yapılan tetkiklerinde sağ kalça artriti ve sağ sakroiliit saptanmış. NSAİİ başlanmış. Ancak hastanın yakınmaları şiddetli olarak devam etmiş. Fizik muayenesinde sağ kalça hareketleri ağrılı, sağ sakroiliak kompresyon pozitif. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram normal, sedimentasyon 55 mm/h, crp: 43 mg/l, biokimya özellik yok, brucella: 1/1280 pozitif olarak saptanmış.

5. Sarkoidozla ilişkili Sakroiliit

Sarkoidoz cilt, pulmoner ve kas-iskelet sistemi tutulumunu sık yapan sistemik, kronik granülomatoz bir hastalıktır. Kas-iskelet sistemi içerisinde oluşturduğu sakroiliit iyi tanımlanmıştır. Sarkoidozla ilişkili sakroiliit en nadir tutulumlardan biridir. Erb ve arkadaşları, 61 hastalık bir sarkoidoz serisinde %50.8 oranında inflamatuvar bel ağrısı sıklığı bildirmiştir. Bu hastaların %6.6 kadarında radyografik sakroiliit mevcutmuş. Ayrıca 4 hastada HLA B27 pozitifliği saptanmış. Bu çalışmanın sonuç cümlesi olarak, normal toplumda %1.5 spondilartrit sıklığı varken, sarkoid popülasyonda bu oran %6.6 olarak bulunmuştur.²³ Bilinmesi gereken en önemli noktalarda biri, sarkoidozun oluşturduğu sakroiliit çoğunlukla tek taraflıdır; ancak bilateral de olabilir.²⁴

Sarkoidoz sakroiliiti olan vakalarda inflamatuvar bel ağrısı olmayabilir. Yani çekilen direkt grafide tesadüfen saptanan tek taraflı sakroiliit sarkoidozu düşündürebilir. Sarkoidoz, sakroiliiti sarkoid osteitis ya da granülomatöz inflamasyon

yoluyla yapabilir.²⁵ Sarkoidoz sakroiliitinin radyolojik bulguları ankilozan spondilit ile benzerlikler gösterebilir. Bazen pulmoner ya da hiler kitle nedeniyle çekilen PET-BT sariliiti gösterip sistemik tutulum hakkında bilgi verebilir. Tanı için biyopsi gereklidir. MR burada biyopsi yeri için yardımcı olabilir.²⁵ Patolojide görülebilecek non kazeifiye granülomlar tanı koydurucu özelliğindedir. Bunun yanında non spesifik kronik inflamatuvar değişiklikler de bildirilmiştir. Burada biyopsi invaziv bir işlem olarak düşünülse de sakroiliitin tüberküloz ya da sarkoidoz kaynaklı olup olmayacağını ayırt etmede yardımcı olacaktır.²⁶

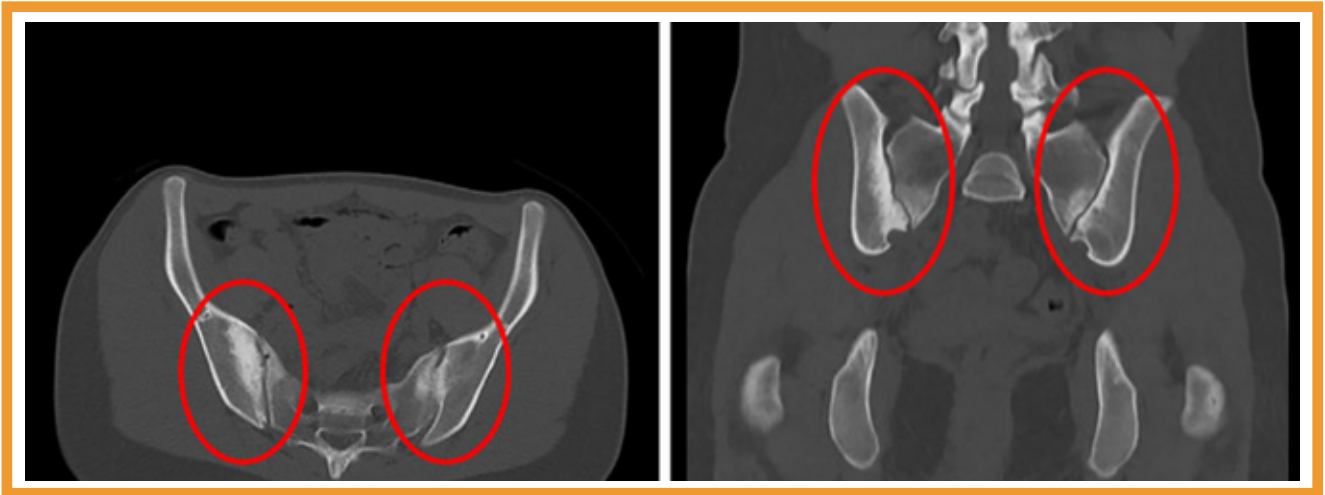
6. Osteitis Condensans İlii

Osteitis Condensans İlii (OKİ) sakroiliiti yapabilen hastalıklardan biridir. Genel popülasyonun %0.9-2.5 kadarını etkileyebilmektedir.²⁷ Genellikle çok çocuk doğurma ve gebelik sırasında gelişen fizyolojik değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Gebeliğe bağlı vasküler kompresyon sonucu oluşan iskemi, sakroiliak eklem aşırı yük binmesi ya da eklem laksitesi sonucu geliştiği

düşünülmektedir. Histopatolojik olarak da OKİ lezyonlarında lamellar kemikte artış izlenmektedir.²⁸

OKİ genel olarak ankilozan spondilit benzeri alt bel ağrısına yol açmaktadır. Ağrı intermittan özellik gösterebilir. Ağrı sıklıkla gebeliğin üçüncü trimesteri ya da hemen doğum sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Bazen kronik bel ağrısı ve kalça ağrısıyla da karşımıza çıkabilmektedir. OKİ tanısında önemli ipuçları bulunmaktadır. Bunlar; radyolojik olarak bulgular görüp klinik olarak hiç bir semptom ortaya koymayabilir, inflamatuvar testlerde herhangi bir yükseklik görülmeyebilir, kilo kaybı, ateş kronik hastalık anemisi gibi bulgularda görülmez. Ayrıca OKİ ile HLA ilişkisi de gösterilememiştir.²⁷

Radyografik olarak OKİ sakroiliak eklemden, ilium da üçgen tarzında skleroz meydana getirmektedir. Sakroiliak eklemden herhangi bir erezyon ya da eklem aralığında daralma görülmez.²⁸ İliak kanatta skleroz sık iken sakral kanatta skleroz da görülebilir. OKİ lezyonları tipik olarak bilateral olarak karşımıza çıkar; ancak unilateral de olabilir.

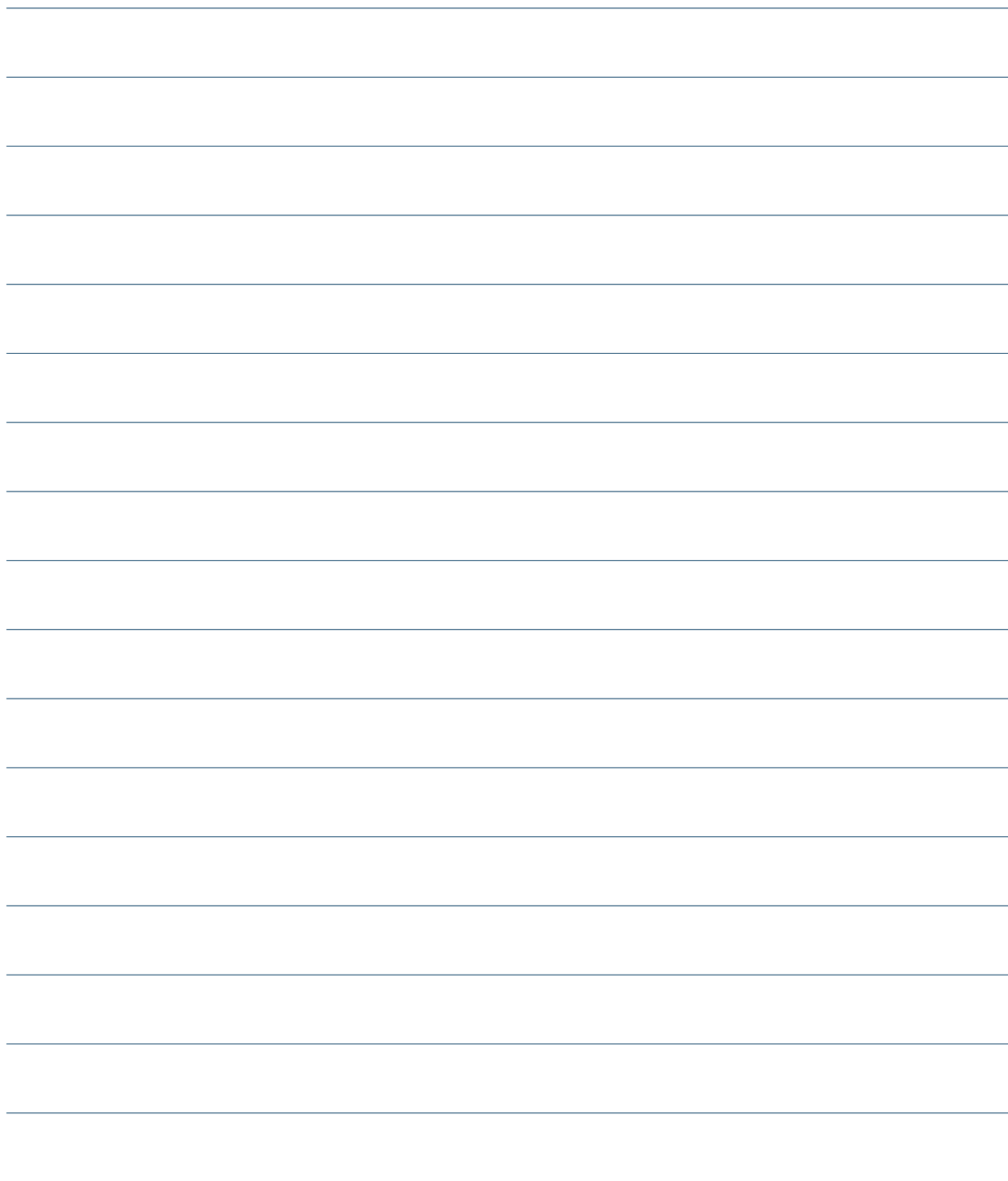


Şekil 10. Osteitis Condensans İlii: Her iki sakroiliak eklemden skleroz artışı

24 yaşında kadın hasta. 6 ay önce 2. çocuğunu doğuruyor. Gebeliğin son aylarında giderek artan alt bel ağrısı tarifliyor. Yakınmaları kalça üzerinde de hissediyor. Sabahları belirgin olarak tutuk uyanıyor. Fizik muayenesinde belirgin sakroiliak kompresyon mevcut. Laboratuvar tetkikleri tamamen normal ve HLA B27 negatif saptanmış. Hastanın sakroilaik BT'sinde iliumda predominant her iki sakroiliak eklemde skleroz artışı saptanmış (Şekil 10). Ayrıca çekilen sakroiliak MR'de inflamatuvar özellikler saptanmamış.²⁹

Referanslar

1. Smith SE, et al. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002 Sep-Oct;22(5):1191-216.
2. Bezza A, et al. [Sacro-iliac involvement in the course of Paget disease. Report of 6 cases]. *Presse Med*. 1999 Jun 19;28(22):1157-9.
3. Antonelli MJ, Magrey M. Sacroiliitis mimics: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Apr 22;18(1):170.
4. Bezza A, et al. [Sacro-iliac involvement in the course of Paget disease. Report of 6 cases]. *Presse Med*. 1999 Jun 19;28(22):1157-9.
5. Alshaikh OM, et al. Paget disease of the bone: does it exist in Saudi Arabia? *Ann Saudi Med*. 2011 May-Jun;31(3):305-10.
6. AA. WHO. Global tuberculosis report 2017. 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
7. Al-Shaikh A, et al. A rapidly growing flank mass in an infant. *J Pediatr Surg*. 2003 Sep;38(9):1415-7.
8. Pouchot J, et al. Tuberculosis of the sacroiliac joint: clinical features, outcome, and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases. *Am J Med*. 1988 Mar;84(3 Pt 2):622-8.
9. Pouchot J, et al. Tuberculosis of the sacroiliac joint: clinical features, outcome, and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases. *Am J Med*. 1988 Mar;84(3 Pt 2):622-8.
10. Yacoub WN, et al. Psoas abscess rarely requires surgical intervention. *Am J Surg*. 2008 Aug;196(2):223-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.032.
11. Kramer L, et al. Tuberculous sacroiliitis with secondary psoas abscess in an older patient: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Aug 18;12(1):237.
12. Utkan A, et al. Miliary tuberculosis presented as a sacroiliitis: a case report. *Ekleml Hastalıklar Cerrahisi*. 2009;20(3):161-4. Turkish.
13. Albano D, et al. Incidental Unilateral Tuberculous Sacroiliitis Detected by (18)F-FDG PET/CT in a Patient with Abdominal Tuberculosis. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017 Spring;5(2):144-147.
14. Bellazreg F, et al. Infectious sacroiliitis in tunisian centre: retrospective study of 25 cases. *Pan Afr Med J*. 2016 May 3;24:3.
15. Ramlakan RJ, et al. Sacroiliac joint tuberculosis. *Int Orthop*. 2007 Feb;31(1):121-4. Epub 2006 May 4.
16. Wu MS, et al. Pyogenic sacroiliitis--a comparison between paediatric and adult patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1684-7.
17. Abid H, et al. Contribution of imaging in the diagnosis of infectious sacroiliitis: about 19 cases. *Pan Afr Med J*. 2014 Mar 6;17:171.
18. Hermet M, et al. Infectious sacroiliitis: a retrospective, multicentre study of 39 adults. *BMC Infect Dis*. 2012 Nov 15;12:305.
19. Zimmermann B 3rd, Mikolich DJ, Lally EV. Septic sacroiliitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):592-604. Review.
20. Mancarella L, De Santis M, Magarelli N, Ierardi AM, Bonomo L, Ferraccioli G. Septic sacroiliitis: an uncommon septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):1004-8.
21. Galińska EM, et al. Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):233-8. Review.
22. Turan H, et al. Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Intern Med*. 2011;50(5):421-8.
23. Erb N, et al. An assessment of back pain and the prevalence of sacroiliitis in sarcoidosis. *Chest*. 2005 Jan;127(1):192-6.
24. Nessrine A, et al. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Pneumol*. 2014 Mar-Apr;40(2):175-82. Review.
25. Binicier O, et al. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol Int*. 2009 Jan;29(3):343-5.
26. Griep EN, et al. Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 1993 May;36(5):716-21.
27. Mitra R. Osteitis Condensans Ilii. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):293-6.
28. Tuite MJ. Sacroiliac joint imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2008 Mar;12(1):72-82.
29. Kenzaka T, et al. Osteitis Condensans Ilii. *Intern Med*. 2019 Mar 15;58(6):899-900.



ESpAS

Romatolojide kısa bir okuma arası