

ESPAAS

Aralık 2019 Sayı: 03

Romatolojide kısa bir okuma arası

Romatolojide Enteziyal Enflamasyon

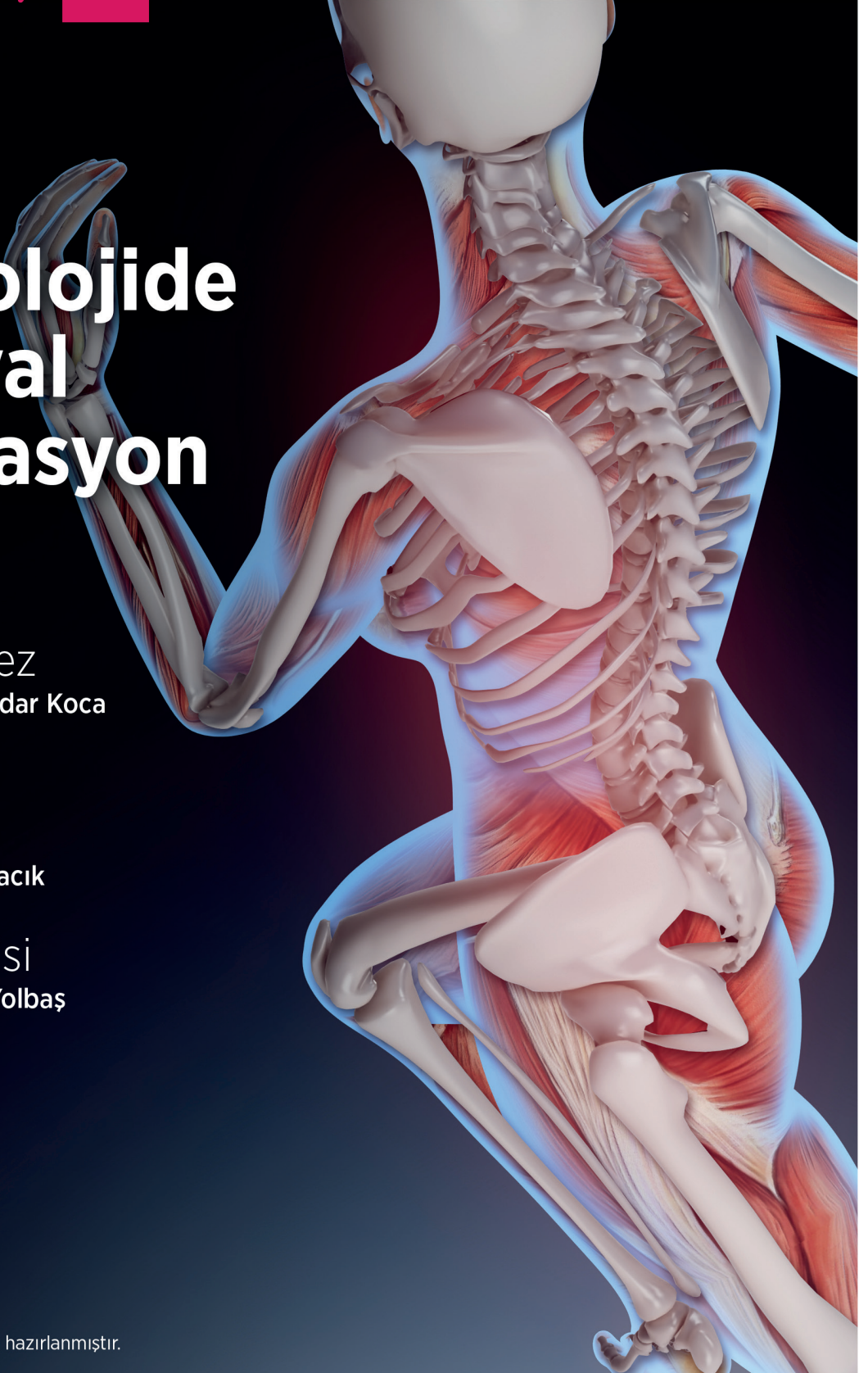
Entezitlerde
Etiyopatogenez
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

Entezopati
Nedenleri
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Entezit Tedavisi
Dr. Öğr. Üyesi Servet Yolbaş

Entezitte
Görüntüleme
Doç. Dr. Dilek Solmaz

Novartis tarafından hekimler için hazırlanmıştır.



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: Ocak 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:

Romatolojide Enteziyal Enflamasyon

4 Entezitlerde Etiyopatogenez
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

12 Entezopati Nedenleri
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

18 Entezit Tedavisi
Dr. Öğr. Üyesi Servet Yolbaş

36 Entezitte Görüntüleme
Doç. Dr. Dilek Solmaz

Editörden

ESPAS 3. sayısından herkese merhaba

Doğu Anadolu Romatoloji Toplantıları (DART) sırasında yaptığımız konuşmaların yazılı hale getirilmiş şekli olan ESPAS 3 sayısına hoş geldiniz. Çok keyifli ve yoğun katılımlı olarak geçen DART toplantılarında spondiloartrit konusunu işlemeye devam ettik. Geniş katılımlı bu toplantıda entezopatileri konuştuk. Ortaya çıkan derlemenin Türkçe olarak ulaşabilecek en geniş kaynak olduğundan eminiz. Entezopatiler konusunda patogenez, görüntüleme, ayırıcı tanıya giren hastalıklar ve geniş bir tedavi özetini sizlerin beğenisine sunduk. Ayrıca ESPAS'ın bir sonraki sayısında sakroiliitleri işleyeceğiz. Patogenezden tedavisine kadar geniş bir yelpazede tartışacağımız yeni sayımıza da bekleriz. Lafı fazla uzatmadan verdiğiniz kısa arada sizi ESPAS 3 ile baş başa bırakıyoruz.

İyi okumalar.

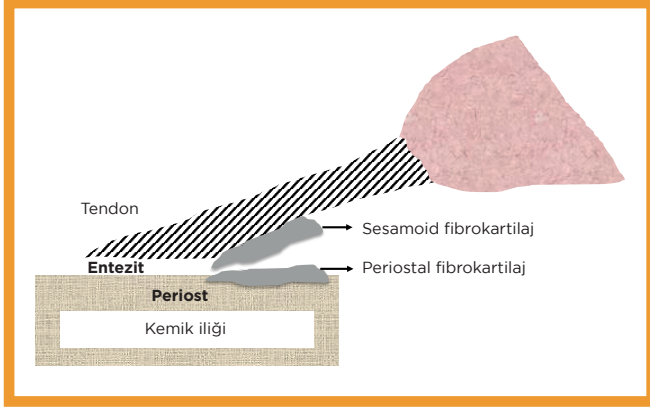


Prof. Dr.
Süleyman Serdar Koca

Entezitlerde Etiyopatogenez

Giriş:

Tendon ve ligamanların kemiklere bağlandığı (insersiyon) anatomik bölgelere entez (entezis) denilmektedir (Şekil 1). Yunanca 'eklenme', 'sokulma' anlamına gelir. Entezler, tendon ve ligamanların iskelete stabil tutunmalarını sağlar ve insersiyon bölgesinde hasarı minimuma indirir. İnsan vücudunda yüzden fazla entez bulunmaktadır.¹⁻⁶ Enteziyal bölge sıklıkla eklemlerin dışındadır (periartiküler olabildiği gibi aşıl tendonu insersiyon bölgesindeki gibi eklem bölgelerinden uzak da olabilir). Ancak, eklem içerisinde olan entezler de bulunmaktadır (sakroiliak, sternoklaviküler ve akromiyoklaviküler eklemler). Farklı olarak, krusiat ligamanların insersiyon bölgeleri diz eklemi içerisindeki entezlerdir. Entezit sıklıkla eklem dışındadır; ancak eklem içi entez bölgelerindeki patolojileri sinovitten/artritten ayırmak güç olmaktadır.



Şekil 1. Entez bölgesinin yapı taşları.

Tendon ve insersiyon bölgesi; kemik, sinovyumla çevrili olan yağ yastığı ve bursa dahil olmak üzere bitişik (birbirleriyle ilişkili olan) dokulardan meydana gelmektedir.^{2,3} Çoğunlukla, herhangi birinin patolojisi diğer komşu yapıları da etkilemektedir. Bu nedenle, son yıllarda entez kavramı yerine enteziyal organ kavramı kullanılmaktadır.⁶

Entez bölgelerindeki tüm patolojilere entezopati denilmektedir (Tablo 1). Travmalar ve dejeneratif hastalıklar entezopatilerin en sık nedenleridir. Spondiloartritlerde (SpA) ise entezopati çoğunlukla inflamatuvar doğadadır ve enteziyal enflamasyon olarak adlandırılır. Entezitin uzunca zamandır romatoid artrit hastalarından daha yüksek oranda SpA hastalarında bulunduğu bilinmektedir. SpA grubu hastalıklarda entezit sıklığının %7-58 olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). SpA'da entezit riski yüksektir. Entezit süreci, SpA'nın yaygın görülen ve erken evre klinik tablosudur.²

Tablo 1. Entezopatilerde etiyoloji²

1. Travmatik veya dejeneratif hastalıklar
2. SpA (entezit)
3. DISH
4. Kalsiyum pirofosfat dihidrat veya hidroksiapatit depo hastalıkları
5. Kronik floride intoksikasyonu
6. Kronik retinoid toksisitesi
7. Endokrin hastalıklar (akromegali vb.)

SpA: Spondiloartrit, DISH: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Yaygın idiyopatik iskelet hiperostozu)

Tablo 2. Spondiloartritlerde entezit sıklığı²

SpA tipi	Entezit sıklığı
AS	%25-58
PsA	%20
ReA	%13-58
Enteropatik artrit	%7-33
uSpA	%27

AS: Ankilozan spondilit, PsA: Psoriyatik artrit, ReA: Reaktif artrit, uSpA: Undiferansiye spondiloartrit

Anatomi:

Entezler, aksiyel ve periferik iskelet sisteminde birçok bölgede bulunmaktadır (Tablo 3). Sinovyal eklemler (sakroiliak, kalça, diz, omuz ve faset eklemler), fibrokartilajöz eklemler (pubik simfisiz ve intervertebral simfisiz eklemleri), sindesmozlar (interosseöz sakroiliak ligaman) ve ekstra-artiküler bölgelerde yer alabilir.^{2,3}

Entezler histolojik olarak fibroz veya fibrokartilajinöz yapıdadır. Fibroz entezler tendon veya ligamanları kemiğe bağlayan yoğun fibroz bağ dokusuyla karakterizedir. Kemiklerde, eklemde uzakta yer alan diafize bağlanır. Deltoid kas ve pronator teres kası insersiyoları en iyi örneklerdir.^{2,3}

Fibrokartilajinöz entezler ise kemik yüzeyine bağlanan fibrokartilaj transizyonel bölgeyle karakterizedir. Kemiğin epifiz veya apofiz bölümlerine insersiyoyu yapar. Aşıl tendonu, supraspinatus tendonu, dijital kollateral ligamanlar ve popliteal tendon insersiyoları fibrokartilajinöz entezlere örnektir. SpA grubu hastalıklar fibrokartilajinöz entezleri etkilemektedir. Bu yapıdaki entez bölgeleri kabaca 4 tabakadan oluşur:^{2,3}

- 1. Yoğun fibroz bağ dokusu;** aralarında fibroblastların yer aldığı yoğun kollajen lifi demetlerinden oluşur.
- 2. Unkalsifiye fibrokartilaj;** fibrokartilaj hücreleri tip 2 kollajen ve agregandan (proteoglikanlardan ve yapısında kondroitin sülfat ile keratan sülfat glikozaminoglikan bulundurur) oluşan ekstraselüler matriks (ESM) elemanlarının üretiminden sorumludur.
- 3. Kalsifiye fibrokartilaj;** daha az hücre bulunur ve ESM yapı taşları kalsifiedir.
- 4. Kemik;** fibrokartilajinöz entezlerde kemik korteksi incedir. Kemik bu bölgedeki vasküler yapılarıyla bağ dokunun beslenmesini de sağlar.⁶ Bağ dokusuyla kemiğin sıkı ilişkisi nedeniyle, çoğu zaman entezite osteit de eşlik etmektedir. Sharpey lifleri fibrokartilajinöz entezlerde bulunmaz (bu lifler fibroz entezlerde bulunur).

Entezitlerde etiopatogenez:

Mekanik ve mikrobiyal faktörlerin kombinasyonu, çoğu durumda sınırlı olan bir akut immün yanıtı aktive eder.¹ Genetik olarak yatkın bireylerde, kronik enteziyal enflamasyon ortaya çıkar.^{7,8}

Tendonun kemiğe insersiyoyu yaptığı bölge, yüksek düzeyde fiziksel strese maruz kalır.¹ Tekrarlayan fiziksel travmalar (sportif faaliyetler ve hobi uygulamaları gibi) entezite neden olabilmektedir. 'Tenisçi dirseği' ve 'golfçü dirseği' en karakteristik entezit örnekleridir. Sportif faaliyetler sırasında oluşan entezitler sıklıkla spontan iyileşmektedir. SpA ve PsA hastalarının entezite yatkınlıklarının sebepleri ve bu hastalıklarda entezitlerin neden kronikleştiği tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak, SpA grubu hastalıkların benzer patojenik yolları kullandığı bilinir.¹⁻³

PsA ve SpA entezitin önemli nedenleridir.⁴⁻⁶ Psoriaziste görülen Koebner fenomeninde sağlam deriye travma uygulandığında enflamasyon tetiklenmekte ve psoriatik lezyonlar açığa çıkmaktadır. PsA'da oluşan entezitlerin de travmayla tetiklendiği (derin Koebner fenomeni) iddia edilebilir. Bu durum ise entezit patogeneğinde mekanik yükün yeri olduğunu desteklemektedir. Entezitler, mekanik yüklenmenin daha çok olduğu alt ekstremitayı, üst ekstremiteden daha sık etkilemektedir (Tablo 3). Deneysel fare modelinde, genetik manipülasyonla entezite duyarlı hale getirilmiş fareler kuyruğundan asılarak mekanik yük azaltıldığında entezitin oluşmadığı görülmüştür.⁹

Tablo 3. SpA'da en çok etkilenen entez bölgeleri^{2,3}

1. Aşil enteziti
2. Patellar tendon insersiyoları
3. Plantar fasya
4. Dirsek epikondili
5. Diz çevresi insersiyon bölgeleri
6. Omurgada spinoz prosesler
7. İliak krest

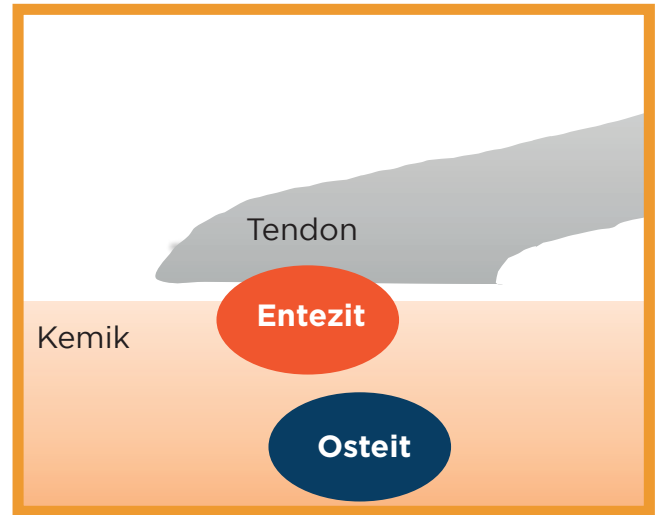
Genetik:

Aynı şiddetli mekanik yük kimi bireylerde entezit yapabilirken, çoğu bireyde enteziti tetikleyememektedir. Benzer şekilde, entezit gelişen çoğu bireyde entezit spontan iyileşiyorken, kimi bireylerde bu enteziyal enflamasyon kronikleşmektedir. Bu farklılıklar genetik çeşitlilikle açıklanabilmektedir. HLA-B27 geni ve interlekin (IL)-23 reseptör (IL-23R) gen polimorfizmleri en güçlü genetik risk faktörleridir.^{7,8}

HLA-B27 pozitif PsA hastalarında entezitin daha sık ve şiddetli olduğu ortaya konulmuştur.^{10,11} HLA-B27:05:02 haplotipi entezit sıklığı ve şiddetiyle ilişkili iken, HLA-B44 alleli olanlarda entezin daha az ve daha hafif olduğu ortaya konulmuştur.¹¹ HLA-B27 dışında yer alan ERAP (endoplazmik retinakulum aminopeptidaz) gen defektlerinin de SpA riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir.¹² ERAP MHC-I'e bağlanacak antijenlerin uygun boyda kesilmesine yardımcı olmaktadır. Sonuçta ERAP, MHC-I aracılı antijen sunumunu etkilemektedir. Genetik yatkınlık durumunda, mekanik travma ve/veya enfeksiyonu takiben anormal/abartılı

immün yanıt oluşabilmektedir. Genetik zemin anormal immün yanıtın başlamasından olduğu kadar, kronikleşmesinden de sorumludur.

Mekanik stres, SpA grubu hastalıklarda entezitin temel tetikleyicisidir. Nonsteroidal anti enflamatuvarların (NSAİ) etkili olması, entezit patogenezinde PGE2'nin rolünü desteklemektedir. Mekanik strese cevaben hızla, mezenkimal hücrelerden PGE2 üretilir. PGE2 kemik periostunda transkortikal damarlarda vazodilatasyon yapar, nötrofillerin enteziyal bölgeye göçünü kolaylaştırır. Bu durum osteit ile uyumludur. Entezite komşu kemikte, sürece sıklıkla osteit eşlik eder (Şekil 2). Ek olarak, PGE2 T hücrelerinden IL-17 üretimini artırır. PGE2 IL-23 / IL-17 yolağını ilk uyarandır.^{1,13}



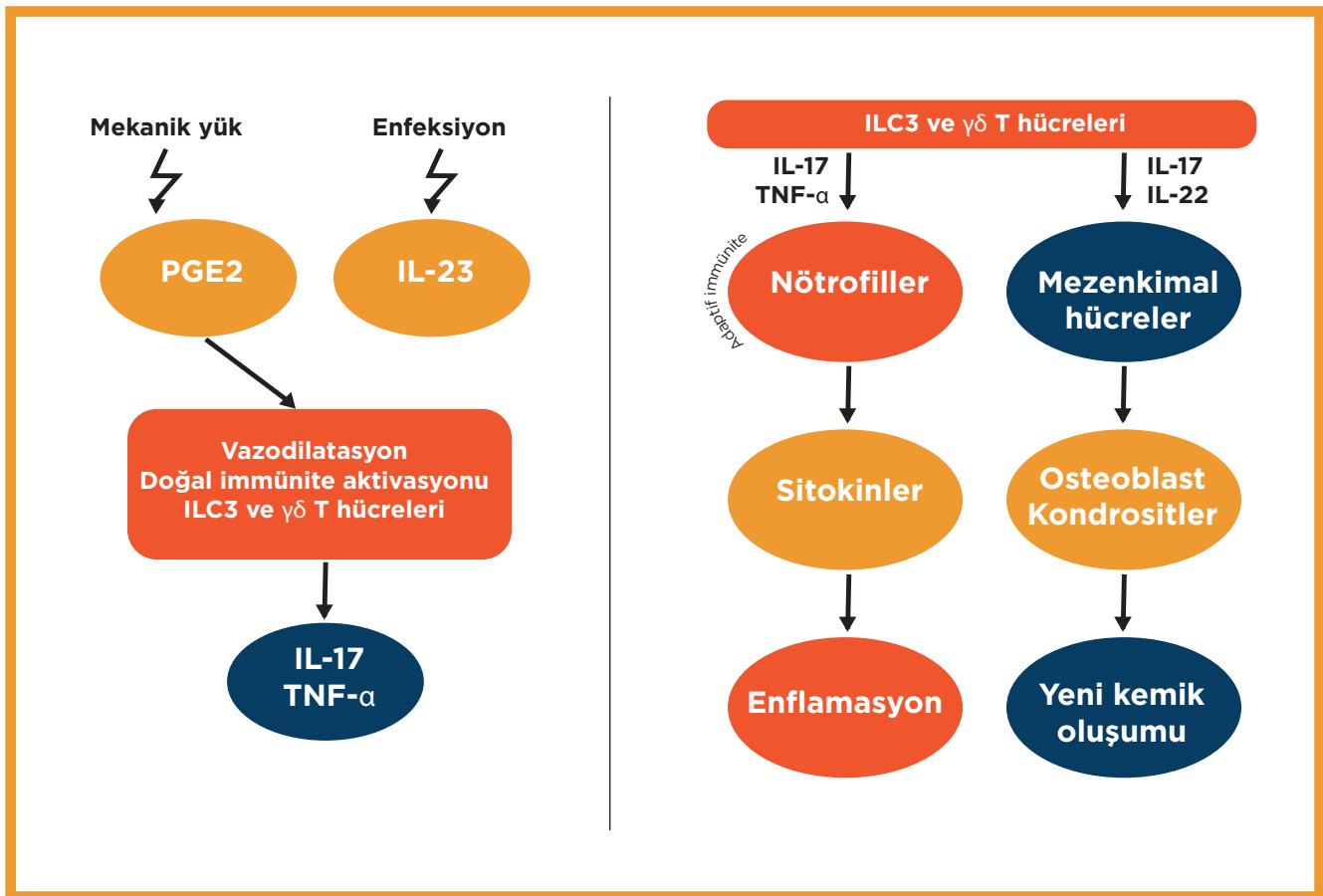
Şekil 2. Entezitlerde sıklıkla entez bölgesine komşu kemikte enflamasyon (osteit) görülür.

Entezit patogenezinde immün yanıt:

Entezitte doğal ve adaptif immün yanıt birlikte rol oynar (Şekil 3). İlk immün yanıt, doğal immün sistem hücrelerini içermekte olup; bu hücreler IL-17A ve TNF- α dahil olmak üzere sitokin salgılayarak akut inflamasyonu tetikler. Enteziyal bölgede bu sitokinler; TNF- α , IL-22 ve IL-17A salgılayan kalıcı adaptif immün hücreleri aktive eder. Ardından enteziyal bölgedeki polimorfonükleer lökositler aktive olarak kronik enflamasyona yol açar.^{1,2}

Entez bölgelerinde IL-23'e yanıt verebilen, IL-23R eksprese eden hücreler bulunmaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Entezitin başlangıcında

anahtar roller üstlenen IL-23 makrofaj ve dentritik hücrelerden salgılanabilmektedir. Fare çalışmasında, IL-23'ün aşırı üretildiği modelde, mekanik yük olmadan dahi entezitin oluştuğu ortaya konulmuştur.¹⁴ Tip 3 innate lymphoid cells (doğal lenfoid hücreler [ILC3]) entezitin patogenezinde oldukça önemlidir. ILC3; IL-23 reseptörü bulundurur ve IL-17A üretebilir ve entez bölgelerinde var olduğu ortaya konulmuştur.¹⁴⁻¹⁶ Uygun genetik zemin olan bireylerde, mekanik yüklenme (PGE2 aracılığıyla) veya mikrobiyata IL-23 üretimini artırır. Artmış IL-23 ise IL-17A üretimini artırır. Enteziyal bölgede ILC3 ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından IL-17A üretilmektedir.



Şekil 3. Entezit patogenezinin şematik özeti.

IL-17A diğer enflamatuvar hücreleri aktive eder, birçok proenflamatuvar sitokinin üretimini artırır. Nötrofillerin ve makrofajların migrasyonunu ve aktivasyonunu artırır. IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin üretiminde artışa neden olur. Sonuçta, enflamatuvar süreci ağırlaştırır ve yeni hücreler ürettikleri proteazlar ile doku hasarına neden olur.^{1,17}

Entezit patogenezinde yeni kemik oluşumu:

Entezit sürecinin sonunda abartılı yeni kemik oluşumu gözlenmektedir. Entezofit ve sindesmofit yeni kemik oluşumuna örnektir. Proenflamatuvar sitokin olan IL-17A düzeyleri insersiyon bölgesindeki mezenkimal kök hücrelerin çoğalmasına neden olur.¹⁸ Entez bölgelerindeki mezenkimal hücreleri uyaran bir diğer sitokin ise IL-22'dir.¹⁹ Mezenkimal hücreler kondroblast ve osteoblastları aktive edebilmekte ve bu hücrelere dönüşebilmektedir. Kondroblast ve osteoblastlar yeni kemik oluşumundan sorumlu hücrelerdir.

Kemik morfojenik proteinler (Bone morphogenic proteins: BMP) mezenkimal prekürsör hücreleri aktive eder ve kondrositlerin hipertrofisine yol açar. Wnt ve BMP sinyal moleküllerinin salgılanması, osteoblastları aktive ederek yeni kemik oluşumuna neden olur.²⁰ Wnt proteinleri ve inhibitörleri (DKK1 ve sklerostin) osteoblastik aktiviteyi ve sonucunda yeni kemik oluşumunu düzenler.^{1,2,21} Hedgehog proteinleri entez bölgelerinde yer alan GLI1+ hücreleri aktive eder (GLI1: Hedgehog ile ilişkili transkripsiyon faktörü). Hedgehog sinyal yolağı bloke edildiğinde entezofit oluşumunun bloke edildiği gösterilmiştir.²²

Entez bölgesinde, yeni kemik oluşumuna yol açabilecek hücrelerin bölgeye göçünü ve aktivitesini artırabilecek bir diğer aracı paratiroid hormonuyla ilişkili peptittir. Entez bölgelerinde paratiroid hormonla ilişkili peptit ekspresyonunun arttığı ortaya konulmuştur.²³

Sonuç olarak;

Entezitlere SpA ve PsA hastalarında sıkça karşılaşılmaktadır. Son yıllarda entezit patogenezi hakkında bilgilerimiz önemli oranda artış göstermiştir. Uygun genetik yatkınlığı olan bireylerde sürecin başladığı ve kronikleşebildiği ortaya konulmuştur. Mekanik yükü takiben entez bölgesinde artan PGE2 düzeyi vazodilatasyon aracılığıyla enflamatuvar hücrelerin bölgeye ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Öncelikle doğal immünite aktive olmakta, doğal immünite yapı taşları olan ILC3 ve $\gamma\delta$ T hücreleri önemli roller üstlenmektedir. IL-17A, IL-23 ve TNF- α aracılığı ile adaptif immünite de aktive olmaktadır. Sonlara doğru mezenkimal hücreler aktive olmakta ve Wnt, Hedgehog ve BMP aracılığıyla osteoblastları ve kondrositleri uyarmaktadır. Bu durumu abartılı-uyumsuz yeni kemik oluşumu takip etmektedir (Şekil 3).

Referanslar:

1. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):731-41.
2. McGonagle D, Benjamin M. Enthesopathies. Editörler: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology (Hochberg). 7. Basım (2019); Sayfa: 1082-88.
3. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. J Anat. 2001;199:503-26.

4. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):41.
5. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35-43.
6. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, et al. The "enthesitis organ" concept-why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3306-13.
7. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-40.
8. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):296-304.
9. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):437-45.
10. Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. The Association Between HLA Genetic Susceptibility Markers and Sonographic Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):756-62.
11. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):155-62.
12. Breban M, Costantino F, André C, Chiochia G, Garchon HJ. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(6):516.
13. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, Asmawidjaja PS, Hazes JM, Lubberts E. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J. Immunol*. 2013;191:1364-72.
14. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069-76.
15. Lories RJ, McInnes I. Primed for inflammation: enthesitis resident cells. *Nat Med*. 2010;18:1018-9.
16. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, et al. Interleukin-23-dependent γ/δ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesitis, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2476-86.
17. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood* 2007;109:3794-802.
18. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593-603.
19. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:488-93.
20. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest*. 2005;115:1571-9.
21. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2152-9.
22. Schwartz AG, Galatz LM, Thomopoulos S. Enthesis regeneration: a role for Gli1+ progenitor cells. *Development* 2017;144:1159-64.
23. Chen X, Macica C, Nasiri A, Judex S, Broadus AE. Mechanical regulation of PTHrP expression in entheses. *Bone* 2007;41:752-9.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

Entezopati Nedenleri

Entezis tendon, ligamanların ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerini tanımlamaktadır. Entezopati ise ligamanların, tendonların yapışma yerinin enflamatuvar, metabolik, travmatik ya da dejeneratif gibi tüm patolojik değişikliklerini ifade etmektedir. Son yıllarda hemen hemen her romatoloji merkezinde ultrasonun rutin kullanımıyla entezopati tanı, ayırıcı tanı ve daha detaylı klinik araştırmalarının sayısı artmaktadır. Ancak hemen söylemek gerekirse literatürde entezopati başlığı altında yeterli sayıda makale bulunmamaktadır. Bulunan yazıların çoğu psoriatik artrit başlığında ilaç çalışmalarının sonuçlarını içermektedir. Genel olarak entezopati yapan durumlar Tablo 1’de gösterilmiştir. Etiyopatogenez ve görüntülemeyle ilgili yazıları dergimizin önceki sayfalarında bulabilirsiniz. Bu yazıda biraz daha fazla romatizmal hastalık dışındaki entezopatileri özetlemeyi amaçladık.^{1,2}

Romatoloji uzmanları entezit tanısını koymakta çok fazla zorlanmaz. Ancak romatoloji dışı branşlarda bu durum daha güç olabilir. GRAPPA (Psoriasis ve Psoriatik Artrit Değerlendirme ve Araştırma Grubu) psoriatik artrit (PsA) düşündüren entezit bulgularını tariflemiştir. Buna göre; eklem yakınındaki ağrı, ağrı alanında şişlik fonksiyonel kısıtlılık, plantar fasiit öyküsü, genç yaş, bilateral tutulum, aşil tendonu, plantar fasya, kuadris tendon, patellar ligaman ya da iliak krest entezis yapışma yerindeki hassasiyet PsA'ya bağlı enteziti düşündürmektedir.³

Entezopatinin klinik olarak tanısında bir takım kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlk olarak enteziyal alanın proksimalindeki yağ yastıkçığı, eklem ve fibromyalji tetik noktalarındaki hassasiyet yanlış tanı konmasına neden olabilmektedir. İkinci olarak yalnızca klinik muayeneyle periferik entezis bölgeleri değerlendirilmektedir. Omurga ya da kalça entezopati alanlarının değerlendirilmesi zorluklar taşımaktadır. Üçüncü bir kısıtlılık ise ağrı ve lokal şişlik entezopatinin geç bulgusudur. Erken ya da subklinik evrede kesinlikle görüntüleme yöntemleri daha duyarlıdır.⁴

Spondiloartropatiler (SpA)

Son yıllarda özellikle SpA ile ilişkili bilimsel makale sayısındaki artış dikkat çekicidir. Bu durum entezit hakkındaki bilgilerimizi arttırmaktadır. 1.505 hastanın dahi olduğu Brezilya SpA kohortunda enteziyal tutulum prevalansı %54 olarak bildirilmiştir. Bu grubun çalışmasında en sık enteziyal tutulum undiferansiye hastalarda bildirilmiştir (%70). Sıklık sırasıyla PsA, ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA) ve inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili artritte

enteziyal tutulum %48 ile %54 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ayrıca entezitin varlığı direkt olarak hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.⁴

Manyetik rezonans ve ultrason tanı koymada daha etkili ve daha doğru yöntemler olarak dikkat çekmektedir. Özellikle ultrasonun yaygın kullanımı hem tanı hem de takip için oldukça işe yarar bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Subklinik ve erken vakalarda da oldukça işe yaramaktadır.

PsA hastalarında entezit %35, daktilit ise yaklaşık %50 sıklıkta bildirilmiştir. Periferik entezit ve daktilit az sayıda hastada hastalığın ortaya çıkmasından aylar, yıllar öncesinde görülebilir. Entezit gelişiminde özellikle tekrarlayan travmanın çok fazla önemi bulunmaktadır. Genetik olarak yatkın kişilerde tekrarlayan biyomekanik stres sitokin üretimine ve enflamatuvar yanıt oluşumuna neden olmaktadır. HLAB27:05:02 alleli entezit ve daktilit ile pozitif ilişkili bulunmuştur.⁴ PsA ile ilişkili entezit sıklıkla alt ekstremitelerde ve daha çok birden fazla falanksta ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken safhalarında asemptomatik olarak seyredebilir. Tipik lokalizasyonunu Aşil tendonu, plantar fasyada göstermektedir.⁵

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA)

JİA çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır. Yaklaşık 1/1.000 çocukta görülmektedir. Alt gruplarının birçoğunda entezit görülebilmektedir. Ancak entezitle ilişkili artrit (EİA) formunda entezit daha sık olarak görülmektedir. Bu yüzden JİA hastalarında entezitin varlığı ve doğru tanısı büyük önem taşımaktadır.

32 hastalık EİA grubunda hastaların başlangıç değerlendirmesinde %66 kadarında en az bir entezis bölgesinde hassasiyet saptanmıştır. En sık olarak patellar tendonun patella inferior yapışma yeri, plantar fasya ve aşıl tendon yapışma yeri tutulumu saptanmıştır.⁴

1.497 hastalık JİA Kanada takip kohortunun verileri paylaşılmıştır. 1.497 hastanın 219'unda (%16) entezit saptanmıştır. 219 hastanın 141 kadarında entezitle ilişkili artrit saptanmıştır. Entezit grubu daha ileri yaş ve daha çok erkek çocuklarda daha sık olarak görülmüştür. Enteziti olan grupta sakroiliit entezit olmayanlara göre daha sık olarak görülmüştür (%30-4). Ayrıca entezit grubunda %32 HLA B27 pozitifliği saptanmışken, entezit saptanmayanlarda %6.3 olarak bulunmuştur.⁶

Kristal Artropatiler

Kalsiyum içeren kristallerin birikimi sistemik entezopatiler içerisinde en yaygın görülenidir. Özellikle tofuslu gut hastalarında tendon birikimi daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. En sık birikim yeri tüm tendonlar içerisinde Aşıl tendonudur. Konvansiyonel grafiler ve ultrason ile rahatlıkla tanı konabilir. Monosodyum ürat kristalleriyle ilişkili entezis ve tendon tutulumu iyi tariflenmiş ve gösterilmiştir. 92 hastalık bir tofuslu gut çalışmasında tomografiyle entezis ve tendonlarda %10'dan fazla kristal birikimi saptanmıştır. Asemptomatik hiperürisemili 50 hastanın ultrasonunda %12 oranında aşıl ve patellar tendonda entezopati bulguları saptanmıştır. Bu demek oluyor ki ürik asidin neden olduğu enteziyal hasar ilk gut atağından çok daha önce başlamaktadır.^{4,7}

Osteoartrit

Jeneralize osteoartrit patogenezinde enteziyal hasar önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle el osteoartritinde görülen patolojik bulgular psoriatik artrit ile benzerlikler göstermektedir. Osteoartrite bağlı olarak gelişebilecek entezopati sıklıkla Aşıl bölgesinde yer almaktadır.⁴

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)

AAA hastalarında artmış sıklıkta entezopati bildirilmiştir. Özellikle uzamış febril miyalji hastalarının değerlendirildiği 11 hastalık bir çalışmada, 10 hastada aşıl, plantar fasya ve plantar ligamanda manyetik rezonans görüntülemeyle entezopati saptanmıştır. Ülkemizden AAA hastaları arasında yapılan farklı ultrason çalışmalarında artmış sıklıkta entezopati bildirilmiştir. Bizimde yaptığımız bir çalışmada entezopatinin arttığını, bunun M694V mutasyonu ile ilişkisinin olduğunu göstermiştik. Bizim çalışmamızla eş zamanlı çıkan bir başka çalışmada ise entezopati sıklığının artmadığı, ancak M694V ile entezopati arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{8,9}

Yaygın İdiyopatik İskelet Hiperostoza (Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis [DISH])

Başlıca spinal ligamanda yeni kemik oluşumuyla seyreden sebebi bilinmeyen bir entezopatidir. Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir. 70 yaş üzerindeki bireylerin %2.5-10'unu etkilemektedir. Metabolik, endokrin, genetik ve çevresel etiyolojik faktörler öne sürülmektedir. Gut, romatoid artrit ve diyabet gibi hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir. DISH periferik

ve servikal entezopati nedenidir. Periferik enteziyal bölgeler en sık olarak peripatellar ligamanlar, aşil tendon yapışma yeri, plantar fasya ve olekranon ayrıca DISH ile ilgili tutulum sergileyebilir.^{4,10}

SAPHO sendromu ve Behçet Hastalığı

Hem SAPHO sendromu hem de Behçet hastalığı SpA ile ilişkili bulgular sergileyebilir. Akne ile artrit ile daha önce tariflenmiştir. Akne fulminans, akne konglobata ve hidradenitis suppurativa eklem bulgularıyla en çok birliktelik gösteren cilt lezyonlarıdır. Akne ile ilişkili artrit genellikle büyük eklemleri tutan oligoartrit tarzında tutulum sergilemektedir. SpA grubu hastalıklarda görülebilen artrit ve entezopatiden radyolojik olarak ayırt edilememektedir. Ayrıca önemli bir özellik olarak artrit ve entezit ile entezopati arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Behçet hastalığında özellikle artrit ve akneli olgularda entezit sıklığında artış bildirilmiştir. Türkiye’den yapılan bir ultrason çalışmasında akne ve artritli Behçet hastalarında entezopati sıklığında artış saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan 4 grupta spondilartropati grubunda en sık, artrit ve akneli Behçet hastalarında ise ikinci sıklıkta entezit birlikteliğinden bahsedilmiştir. Akne ve arriti olmayan Behçet olgularında ise entezopati hiç gelişmemiştir.¹¹

Sistemik Hastalıklara Bağlı Entezopati

Romatizmal hastalıkların dışında birçok endokrin ve metabolik hastalıkta

entezopati görülebilir. Hiperparatiroidi, hiperparatiroidi, hipofosfatemi, hipotiroidi, akromegali, okronozis, ailesel hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği bu hastalıklar içerisinde sayılabilir. Diabetes mellitus, çölyak gibi hastalıkların subklinik tabloda ultrason kullanımıyla entezopatinin arttığı gösterilmiştir. Yine çölyak hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada glutenden yoksun diyetle beslenme durumunda entezopati tablosunun belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.⁴

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında çok fazla kas-iskelet sistemi bulguları bulunmaktadır. Dupuytren kontraktürü, fleksör tenosinovit, adeziv kapsülit, nöropatik osteoartropati gibi. Bunun yanında artmış entezopati sıklığı vardır. Plantar fasya ve Aşil tendonu en sık tutulum yerlerindendir. Diyabet hastalarında entezopati sıklığının artışıdaki en önemli neden olarak nöropati gösterilmektedir. Ancak nöropati olmaksızın yapılan bir ultrason çalışmasında Aşil entezopati sıklığının sağlıklı bireylere göre artmış olduğu saptanmıştır.¹²

Diyabet haricinde metabolik sendrom da entezopati ile ilişkili bulunmuştur. Asemptomatik hastalarla yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olanlarda Aşil entezopati daha sık olarak saptanmıştır. Metabolik sendromun komponentlerinden glikoz seviyesi ve vücut kitle indeksiyle entezal lezyonlar ilişkili bulunmuştur.^{13,14}

Alkaptonüri hastalarında tendon tutulumu sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Aşil ve patellar tendon tutulumu siktir. %25-30 oranında Aşil ya da patellar tendon

rüptürü görülebilmektedir. Bunun yanı sıra ultrason ile yapılan değerlendirmelerde tendondaki fibriller paternin kaybolması, kalınlık artışı, küçük kalsifikasyon odakları ve artmış retrokalkaneal bursa boyutu dikkat çekicidir.¹⁵

İlaçlara Bağlı Gelişen Entezopati

Farklı amaçla kullanılan birçok ilacın kas-iskelet sistemi semptomlarına yol açabileceğini iyi biliyoruz. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan pek çok ilaç romatolojik semptom ve laboratuvar bulgularına neden olabilir. Bugün için onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar entezit dahil birçok semptoma neden olabilmektedir. Son zamanlarda immün *check point inhibitörlerinin* artrit, miyozit ve entezit yapabildiği gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra DPP-4 inhibitörü gibi tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların artrit, artralji ve entezopati yaptığı bildirilmiştir.¹⁶

Retinoik asit olan isotretinoin ile artrit, sakroileit ve Aşil enteziti bildirilmiştir. Bizim yaptığımız bu konudaki en kapsamlı çalışmada isotretinoin kullanan 42 hastadan 4 hastada (yaklaşık %10) tek taraflı Aşil entezopati saptanmıştır. Bu hastalarda genel olarak ilacın kesilmesiyle semptomlar gerilemektedir.¹⁷

Fungal enfeksiyon tedavisinde kullanılan vorikonazol ile ayrıca Aşil enteziti vakaları bildirilmiştir.¹⁸

Tablo 1. Entezopati nedenleri

Romatizmal Hastalıklar	Romatizma Dışındaki Hastalıklar
Spondilartropatiler	Diyabet
Juvenil idiyopatik artrit	Ailesel hiperkolesterolemi
Romatoid artrit	Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz
Kristal ile ilişkili artropatiler	Çölyak hastalığı
Osteoartrit	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
SAPHO	Hiperparatiroidi - Hipoparatiroidi
Behçet Hastalığı	Hipotiroidi
FMF	Akromegali
DISH	Okronozis
	Hemokromatozis
	Tüberküloz
	İlaçla ilişkili durumlar
	Kondrosarkom

Referanslar:

1. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):35-43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008.
2. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-entheseal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2482-91.
3. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):35-43.
4. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, Odeh M. Enteseal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol.* 2015 Dec;34(12):2001-10.
5. Krakowski P, Gerkowicz A, Pietrzak A, Krasowska D, Jurkiewicz A, Gorzelak M, Schwartz RA. Psoriatic arthritis - new perspectives. *Arch Med Sci.* 2019 May;15(3):580-589.
6. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, Huber AM, Scuccimarri R, Shiff NJ, Bruns A, Feldman BM, Eurich DT; Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Investigators. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Feb;70(2):303-308.
7. Taniguchi Y, Matsumoto T, Tsugita M, Fujimoto S, Terada Y. Spondylodiscitis and Achilles tendonitis due to gout. *Mod Rheumatol.* 2014 Nov;24(6):1026-7.
8. Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, Kaya A, Bitik B, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: increased prevalence in M694 V variant. *Rheumatol Int.* 2013 Aug;33(8):1933-7.
9. Yilmaz Ö, Kısacık B, Ozkan F, Güven G, Unlü EN, Pehlivan Y, Onat AM. Does enthesopathy relate to M694V gene mutation in patients with Familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol.* 2013 Nov;32(11):1593-8. doi: 10.1007/s10067-013-2316-1.
10. Mader R, Novofastovski I, Iervolino S, Pavlov A, Chervinsky L, Schwartz N, Pappone N. Ultrasonography of peripheral entheses in the diagnosis and understanding of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Rheumatol Int.* 2015 Mar;35(3):493-7.
11. Hatemi G, Fresko I, Tascilar K, Yazici H. Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonography study. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1539-45.
12. Ursini F, Arturi F, D'Angelo S, Amara L, Nicolosi K, Russo E, Naty S, Bruno C, De Sarro G, Olivieri I, Grembiale RD. High Prevalence of Achilles Tendon Enthesopathic Changes in Patients with Type 2 Diabetes Without Peripheral Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2017 Mar;107(2):99-105.
13. Sözen T, Başaran NÇ, Tınazlı M, Özışık L. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *Eur J Rheumatol.* 2018 Dec;5(4):258-265.
14. Abate M, Di Carlo L, Salini V, Schiavone C. Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1517-22.
15. Wu K, Bauer E, Myung G, Fang MA. Musculoskeletal manifestations of alkaptonuria: A case report and literature review. *Eur J Rheumatol.* 2018 Nov 16;6(2):98-101.
16. Sayiner ZA, Okyar B, Kısacık B, Akarsu E, Özkaya M, Araz M. DPP-4 INHIBITORS INCREASE THE INCIDENCE OF ARTHRITIS/ARTHRALGIA BUT DO NOT AFFECT AUTOIMMUNITY. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018 OctDec;14(4):473-476.
17. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, Kalem A, Kimyon G, Kilinc EO, Pehlivan Y, Kirtak N, Onat AM, Kısacık B. Isotretinoin-induced Spondyloarthropathy-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2106-9.
18. Sircar M, Kotton C, Wojciechowski D, Safa K, Gilligan H, Heher E, Williams W, Thadhani R, Tolkoﬀ-Rubin N. Voriconazole-Induced Periostitis & Enthesopathy in Solid Organ Transplant Patients: Case Reports. *J Biosci Med (Irvine).* 2016 Nov;4(11):8-17.



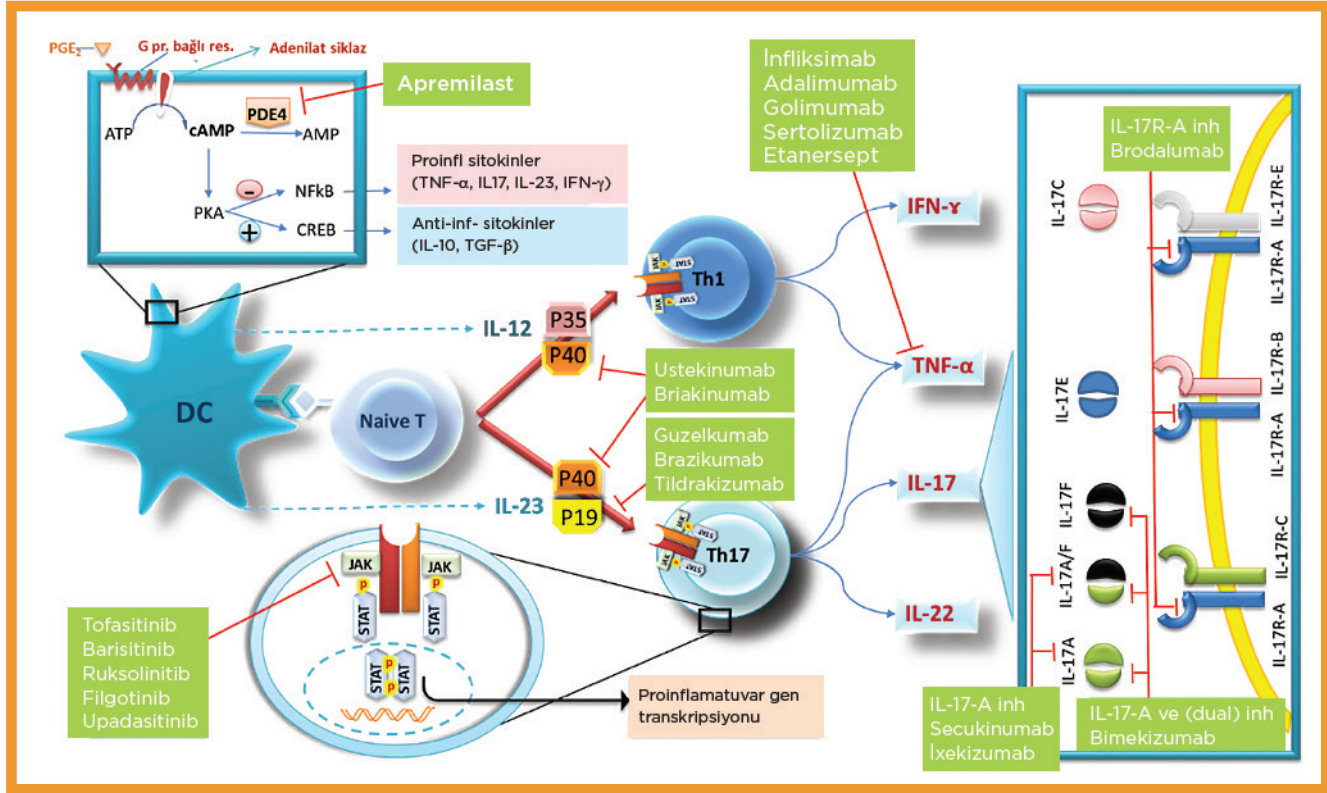
Dr. Öğr. Üyesi
Servet Yolbaş

Entezit Tedavisi

Giriş

Entezit, tendon, ligaman ve eklem kapsülünün kemik yüzeyine giriş yerinde enflamasyon olmasıdır. Psoriatik artrit (PsA) başta olmak üzere spondiloartrit (SpA) grubu hastalıkların önemli ve sık görülen bir belirtisidir. Entezit varlığı fizik muayenede belli alanlarda hassasiyet varlığıyla belirlenebilmektedir. PsA'da entezit prevalansı muayenede hassasiyet olarak bakıldığında %35 civarında iken, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tarandığında %70'e kadar çıkmaktadır.

Sağlıklı bireylerde, tekrarlanan mekanik aşırı yüklenmelerden kaynaklanan entezitlerde (tenisçi dirseği veya golfçü dirseği), genellikle bir enteziyal bölge etkilenir. Enteziyal bölgeyle birlikte genellikle tendonun gövdesi de etkilenir. Bu durumda entezit kendiliğinden düzelir. Buna karşın PsA ve diğer SpA'larda enteziyal enflamasyonun tetiklenme eşiği normalden daha düşüktür. Çok az mekanik kuvvetle (derin



Şekil 1. SpA ve PsA patogenezinde rol alan yollar ve kullanılan ilaçlar.²⁻⁷

Koebner) veya hiç mekanik stres olmadan da entezit geliştirebilir. SpA ve özellikle PsA sıklıkla birden fazla entezi etkiler ve önemli bir kısmında uzun sürerek kronikleşir. Entez bölgesinin kronik enflamasyonu sonuçta yapısal hasara ve fonksiyon bozukluğuyla birlikte yaşam kalitesinde düşmeye yol açar. Bu durum SpA'larda görülen entezitin ciddi bir sağlık problemi olmasına yol açmıştır. Semptomatik entezitin tedavisi kolay değildir. Bu durum genellikle uzun süreli sistemik tedavilere gereksinim duyulmasına neden olmaktadır.¹ Daha önce entezit için tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı iken, son yıllarda SpA ve PsA patogenezinin anlaşılmasıyla paralel olarak birçok yeni molekül test edilmiş ve

bir kısmı klinik kullanım için onay almıştır (Şekil 1). Bu makalede enflamatuvar entezitte eski ve yeni tedavi seçeneklerini gözden geçirmeye çalışacağız.

Entezitte Basamak Tedavisi

SpA ve özellikle PsA'da tedaviyi planlarken baskın semptomlar göz önünde bulundurulur. Baskın semptom ve bulgular sakroiliit, spondilit ve periferik sinovit gibi entezit dışı durumlarla ilişkili ise öncelikle bu tutulumlara göre tedavi planlanır. Uygulanan tedavi sonrası entezit baskın semptom haline gelirse veya entezit baştan beri baskın semptom ise tedavi seçenekleri buna göre tercih edilir. Entezit tedavisi entezit sayısına ve şiddetine göre planlanır.

Birinci Basamak Tedavi; kontrendike değilse, genellikle antienflamatuvar dozda NSAİİ'ler birinci basamak tedavi ajanıdır. İndometasin, diklofenak, naproksen, piroksikam, meloksikam ve selekoksib gibi NSAİİ'lerin entezit tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Tek veya sınırlı sayıda entez bölgesi etkilenmişse lokal steroid tedavileri düşünülebilir. Özellikle aşırı yük binen entez bölgelerinde rüptür riski nedeniyle lokal steroid enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır. Sistemik çalışma olmamasına karşın non-farmakolojik önlemler (örneğin, ideal kiloya düşme, aktivite değişikliği, germe egzersizleri, orte, splint) bazı vakalarda yararlı olabilir.⁸

İkinci Basamak Tedavi; enflamatuvar entezit NSAİİ ve lokal steroid tedavilerine dirençli veya bu ilaçları kullanamıyorsa 2. basamak tedavi olarak anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL12/23 ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tofasitinib ve apremilast) kullanılabilir. Uzun süreli klinik deneyimden dolayı konvansiyonel tedaviye dirençli semptomatik enflamatuvar entezit varlığında anti-TNF ilaçlar tercih edilmektedir. Son zamanlarda, entezit için anti-TNF ajanların yanında yeni terapötik seçenekler hızla artmıştır. Entezit için etkinliği gösterilen yeni biyolojik ajanlar arasında anti-IL-17 ve anti-IL-12/IL-23 ajanları bulunur. Bu sitokinlerin romatoid artrit (RA) etkin değilken entezitte güçlü etki göstermeleri, bu yolların entezit patogeneziindeki rolünü desteklemektedir. PDE-4 ve JAK yolağı inhibisyonu yapan küçük moleküler yapıdaki ilaçların faz 3 çalışmalarında entezit tedavisi için etkinlikleri gösterilmiştir. Bu ajanların etkinliğine ilişkin veriler, genellikle PsA çalışmalarında

sekonder (ikincil) sonlanım verileri olarak elde edilmiştir.⁸⁻¹²

Şiddetli periferik entezit, anti-TNF ajanlara iyi yanıt verir. Çok sayıda klinik ve MRG çalışması, AS ile ilişkili spinal polientezitin anti-TNF tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermiştir. Anti-TNF ilaçların ortaya çıkmasıyla birlikte, refrakter izole periferik entezit için ameliyatın rolü oldukça kısıtlanmıştır.⁸ Çoğu durumda ameliyatın tedavide yeri yoktur. Bununla birlikte, plantar fasya gibi bölgelerde büyük kemik spurlarının (mahmuzların) çıkarılması faydalı olabilir.⁸

Bir meta analizde PsA hastalarında hem TNF-alfa hem de IL-17 ve IL-12 / 23'ü hedef alan ilaçların, biyolojik sınıflar arasında anlamlı bir fark olmadan, enteziti etkili şekilde tedavi ettikleri gösterilmiştir.¹³

Entezitte enflamasyon ve yeni kemik oluşumu arasındaki bağlantı, anatomik ve moleküler olarak tam çözülmemiş gibi görünüyor. Şu anki en büyük klinik zorluk, enteziyal enflamasyonun tersine çevrilmesinin, önceden spinal eklem füzyonu olmayan hastalarda yeni enteziyal kemik oluşumunu önleyip önlemediğini belirlemektir. Günümüzde, entezitin enflamatuvar evresiyle aynı spinal segmentte daha sonraki enteziyal yeni kemik oluşumu arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Gerçekten de AS'de hastalığın seyri sırasında hastaların daha erken tedavi gördüğü çalışmalar, postenteziti yeni kemik oluşumunu anlamlı biçimde engelleyebileceğini ortaya koymaktadır. Anti-TNF ve anti-IL-17 tedavilerin, entezitin görüntülemeye regresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸

Entezit Tedavisinde Kılavuz Önerileri

Geleneksel tedavi spektrumu, fizyoterapiyi, NSAİİ'leri ve lokal enjeksiyonları (özellikle kortikosteroidler) içerir.⁸ Birçok kılavuzda NSAİİ'ler ve fizyoterapi, uzman görüşüne dayanarak entezit tedavisinde önerilmektedir.¹⁴ Entezit tedavisinde lokal glukokortikoid enjeksiyonu, kanıt yetersizliğine karşın, seçilmiş vakalarda ilk basamakta bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.¹⁵ Anti-TNF, anti-IL12/23 ve anti-IL-17 tedaviler iyi düzeyde kanıta sahiptir ve ilk basamak tedavisi yetersiz kaldığında tercih edilebilecek biyolojik ilaçlar olarak

kabul edilir. Secukinumab, ustekinumab ve tofasitinib tedavi yanıtları açısından anti-TNF ajanlarla benzerdir. Ancak, anti-TNF ilaçlarla ilgili uzun süreli klinik deneyimden dolayı öncelikli tercih edilmektedir.⁹

Entezit tedavisi için bilgiler sıklıkla ulusal ve uluslararası PsA tedavi önerilerinden elde edilmektedir (Tablo 2). Aksiyel SpA tedavi önerilerinde ise entezit için randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) yetersizliği nedeniyle, entezit için öneriler kısıtlı kalmıştır. Kullanılan ilaçların gruplandırılmasında Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında kısmi farklılıklar vardır (Tablo 1).^{16,17}

Tablo 1. PsA'da kullanılan ilaçların Amerika (ACR) ve Avrupa (EULAR) kılavuzlarında gruplandırılması^{16,17}

ACR	EULAR
1. Non-farmakolojik tedaviler Fiziksel / Mesleki terapi; kilo kontrolü; sigarayı bırakma; egzersiz	A. Sentetik DMARD (sDMARD) Konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD) - MTX (haftada bir kez 25 mg'a kadar) - SSZ (2 ila 3 g günlük) - Leflunomide (günlük 20 mg) Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) - JAK inhibitörü (tofasitinib) - PDE-4 inhibitörü (apremilast)
2. Semptomatik tedavi NSAİİ, glukokortikoidler	B. Biyolojik DMARD (bDMARD) Biyolojik orijinal (boDMARD) - TNF inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol) - IL-17A inhibitörleri (secukinumab ve ixekizumab) - IL-12/23 inhibitörü (ustekinumab) Biosimilars (bsDMARD)
3. TNF inhibitörleri Adalimumab, infliksimab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol	
4. IL-17A inhibitörleri Secukinumab, ixekizumab	
5. IL-12/23 inhibitörleri Ustekinumab	
6. CTLA4-Ig Abatacept	
7. JAK inhibitörleri Tofasitinib	

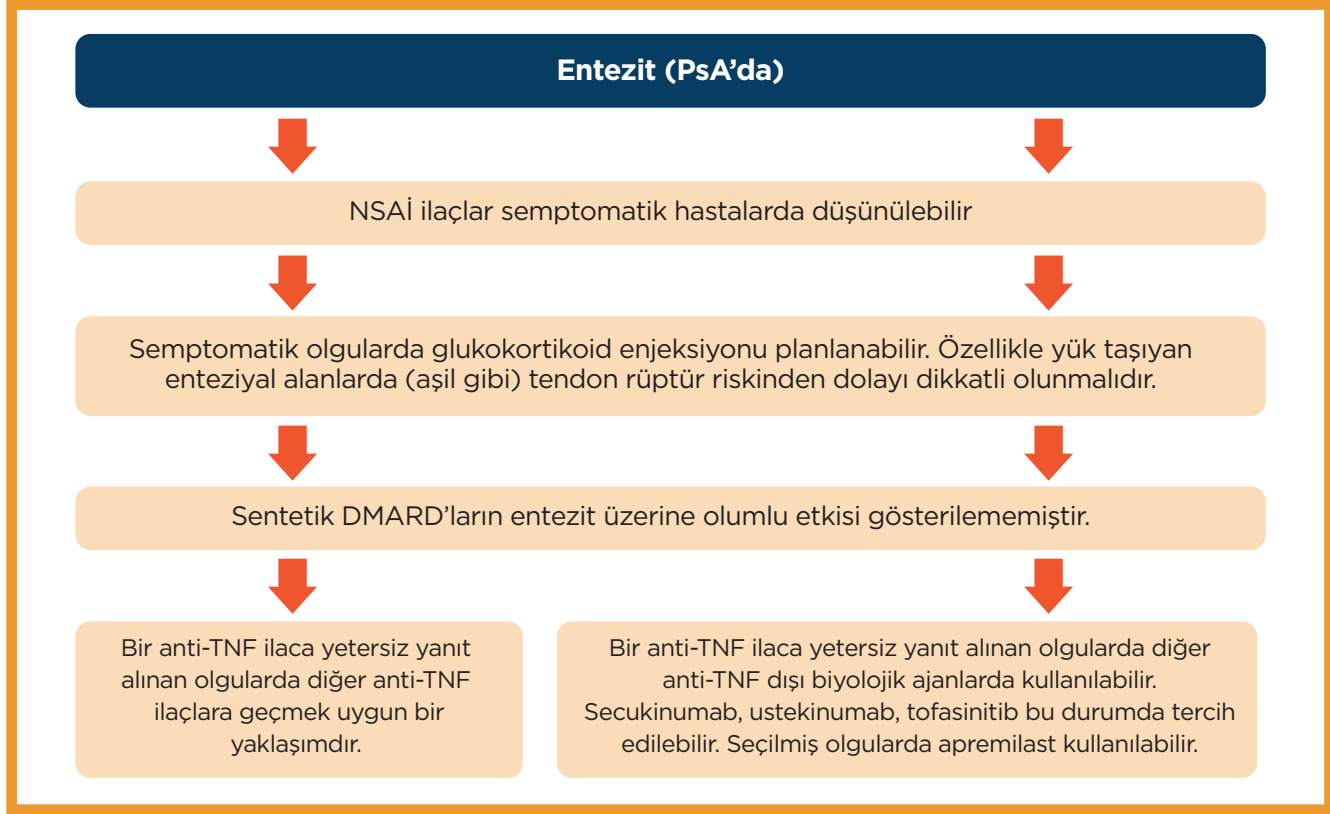
Tablo 2. PsA tedavi kılavuzlarında entezit tedavisi için öneriler¹⁶⁻¹⁹

PsA'ya bağlı aktif entezit için tedavi önerileri			
EULAR 2015	GRAPPA 2015	ACR/NPF 2018	
NSAİ ± Lokal steroid enjeksiyonu (endikasyon durumunda)	NSAİ	NSAİ ± GK ± Non farmakolojik tedavi almış olabilir	
		Tedavi naif (OSM* ve biyolojik almamış)	OSM (MTX, SSZ, LEF, CSA, APR) [#] almış
↓	↓	↓	↓
bDMARD Anti-TNF (tercihen) Anti-IL-12/23 Anti-IL-17 PDE-4 inhibitörü	bDMARD Anti-TNF (tercihen) Anti-IL-12/23 Anti-IL-17 PDE-4 inhibitörü	NSAİ Anti-TNF (tercihen) JAK inh (Tofasinitib) PDE-4 inh (Apremilast)	Anti-TNF (ilk tercih) Anti-IL-17 Anti-IL-12/23
↓	↓	↓	
Anti-TNF Anti-IL-12/23 Anti-IL-17 PDE-4 inhibitörü	Anti-TNF Anti-IL-12/23 Anti-IL-17 PDE-4 inhibitörü	Anti-TNF Anti-IL-12/23 Anti-IL-17 JAK inh (Tofasinitib) PDE-4 inh (Apremilast)	

Türkiye Romatoloji Derneğinin 2018 PsA Ulusal Tedavi Önerileri'nde PsA'ya bağlı entezit tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak NSAİ'ler önerilmiştir. Fizyoterapi ve glukokortikoid enjeksiyonları diğer tedavi seçenekleri olarak sayılmış. Ancak, Aşıl gibi ağırlık taşıyan tendonlara glukokortikoid enjeksiyonu rüptür riski nedeniyle çok dikkatli biçimde uygulanması önerilmiştir. Konvansiyonel sentetik DMARD'ların entezit üzerinde olumlu etkisi saptanmadığından önerilmemiştir. Uzun süreli klinik deneyimden dolayı konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermemiş semptomatik entezit durumunda anti-TNF ilaçlar birinci tercih olarak önerilmiştir. Ancak, diğer biyolojik DMARD'ların da bu endikasyonda kullanılabileceği ifade edilmiştir. Anti-TNF tedaviye yanıtız vakalarda

başka bir anti-TNF veya anti-TNF dışı ajanların kullanılabileceği ifade edilmiştir. Secukinumab, ustekinumab ve tofasitinibin bu durumda tercih edilebileceği ve seçilmiş vakalarda apremilast kullanılabileceği ifade edilmiştir (Şekil 2).⁹ Türkiye Romatoloji Derneği 2018 Aksiyel SpA Ulusal Tedavi Önerileri'nde kanıt olmamakla beraber, entezit için lokal glukokortikoid enjeksiyonu önerilmektedir.²⁰

GRAPPA 2015 PsA için tedavi önerilerinde, entezit tedavisinde NSAİ'ler 1. basamak tedavi olarak önerilmektedir. Bu öneri uzman görüşüne dayandırılmış ve RKÇ'lerden gelen verilerin eksik olduğu ifade edilmiştir. Fizyoterapinin de sıklıkla 1. basamak tedavide önerildiği, ancak formal etkinlik çalışmalarının olmadığı anlatılmıştır. Tanımlanmış entezit sonlanım



Şekil 2. Türkiye Romatoloji Derneğinin 2018 PsA Ulusal Tedavi Önerileri'nde entezit tedavisi.⁹

noktaları ve plasebo kontrolleriyle yapılan bir çalışmada SSZ'nin etkili olmadığı gösterilmiştir. Diğer konvansiyonel sentetik DMARD'ların plasebo kontrollü çalışmalarla etkinlik çalışmaları eksiktir. Anti-TNF ve ustekinumabın etkinliğine dair yüksek kalitede kanıtlar olduğu ve öncelikli 2. basamak tedavide kullanımları önerilmiştir. PsA'da entezit için PDE-4 inhibitörleri ve secukinumabın etkinliği hakkındaki veriler sadece bildiri olarak yayınlandığı için 2. basamakta kullanılabileceği ifade edilmiştir. Ancak, bu 2 ilacın etkinliğini gösteren RKÇ'ler GRAPPA önerileri sonrasında yayınlanmıştır.¹⁸

EULAR 2015 PsA için tedavi önerilerinde, aktif enteziti olan hastalarda 1. basamak tedavi olarak NSAİ'ler ve uygun vakalarda lokal glukokortikoid enjeksiyonları

önerilmiştir. Bu tedavilere yetersiz yanıt veren hastalarda 2. basamak tedavi olarak bDMARD (anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-17) kullanımı önerilmiştir (herhangi bir csDMARD verilmeden verilebileceği de ifade edilmiştir). Birebir karşılaştırma çalışması olmamasına ve biyolojikler arasında etkinlik açısından üstünlük gösterilmemesine karşın, uzun süreli klinik deneyimden dolayı, anti-TNF inhibitörleri öncelikli önerilmiştir. Apremilastın entezit üzerinde etkinlik göstermesine rağmen, bu önerilerin geliştirilmesi sırasında mevcut olandan daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.¹⁶

ACR/NPF (Amerikan Romatoloji Derneği/ Ulusal Psoriasis Vakfı) 2018 PsA Tedavi Kılavuzunda MTX, SSZ, leflunomid, siklosporin veya apremilast oral küçük

moleküller (OSM) olarak tanımlanmıştır. Tofasitinibin etkinlik/güvenlilik profili yukarıda sıralanan diğer OSM'lerinkinden çok farklı olduğu için ayrı bir gruba alınmıştır. OSM ve biyolojik naif tanımı, OSM'leri, anti-TNF, anti-IL-17 ve anti-IL-12/23 ilaçları almamış hastalar için kullanılmıştır.

Baskın entezitli aktif PsA hastaları için tüm öneriler, düşük ila çok düşük kaliteli kanıtlara dayanır ve şartlıdır. Entezite özel öneriler için, OSM'ler arasında yalnızca apremilastın entezit için etkinliği gösterilmiş olduğu için OSM'ler arasından sadece apremilastı alır.¹⁷

Tablo 3. ACR/NPF (Amerikan Romatoloji Derneği/Ulusal Psoriasis Vakfı) 2018 PsA tedavisi kılavuzunda entezit için tedavi önerileri.¹⁷

A. Hem oral küçük moleküller (OSM) hem de biyolojik tedavi naif olan aktif PsA ve baskın entezitli erişkin hastalarda;

1. Bir OSM (spesifik olarak apremilast) yerine oral NSAİİ başlayın

Çok düşük kaliteli delillere dayanan şartlı öneri; hastada aktif eklem hastalığı ve/veya cilt hastalığı varsa veya NSAİİ kullanım kontrendikasyon varsa (kardiyovasküler hastalık, peptik ülser hastalığı veya böbrek hastalığı veya bozukluğu gibi) OSM başlatmayı düşünebilirsiniz (özellikle apremilast).

2. OSM (spesifik olarak apremilast) yerine biyolojik olarak bir anti-TNF başlayın

Çok düşük kaliteli delillere dayalı koşullu öneri; hasta ilk tedavi olarak bir oral tedaviyi tercih ederse veya hastanın tekrarlayan enfeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği veya demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere anti-TNF'ye kontrendikasyon varsa, bir OSM (özellikle apremilast) başlamayı düşünebilirsiniz.

3. OSM (spesifik olarak apremilast) yerine tofasitinib başlayın

Çok düşük kaliteli kanıtlara dayanan şartlı öneri; hastada tekrarlayan enfeksiyonlar varsa, bir OSM (özellikle apremilast) başlamayı düşünebilirsiniz.

B. OSM ile tedaviye rağmen, aktif PsA ve baskın enteziti olan erişkin hastalarda;

1. Anti-IL-17 yerine bir anti-TNF'ye başlayın

Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hastada şiddetli psoriasis veya konjestif kalp yetmezliği, önceki ciddi enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyonlar veya demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere anti-TNF biyolojisine kontrendikasyon varsa, anti-IL-17'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

2. Bir anti-IL-12/23 biyolojik yerine anti-TNF'ye geçin

Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hastada ciddi psoriasis veya anti-TNF biyolojisine kontrendikasyon (konjestif kalp yetmezliği, önceki ciddi enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyonlar veya demiyelinizan hastalık gibi) varsa veya hasta daha az sıklıkta ilaç almayı tercih ediyorsa anti-IL-12/23'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

3. Başka bir OSM'ye (spesifik olarak apremilast) geçiş yapmak yerine biyolojik bir anti-TNF'ye geçiş yapın

Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hasta enjeksiyon yerine oral ilaç tercih ediyorsa veya hastanın konjestif kalp yetmezliği, önceki ciddi enfeksiyonlar, tekrarlayan enfeksiyonlar veya demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere Anti-TNF biyolojilere kontrendikasyonu varsa başka bir OSM'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

4. Bir anti-IL-12/23 yerine bir anti-IL-17'ye geçin

Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hastada eş zamanlı İBH varsa veya hasta daha az sıklıkta ilaç almayı tercih ederse anti-IL-12/23'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

5. Başka bir OSM'ye (spesifik olarak apremilast) geçiş yapmak yerine biyolojik olarak bir anti-IL 17'ye geçiş yapın

Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hasta oral bir ilacı tercih ederse, başka bir OSM'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

6. Başka bir OSM'ye (spesifik olarak apremilast) geçiş yapmak yerine biyolojik olarak bir anti-IL-12/23'e geçiş yapın

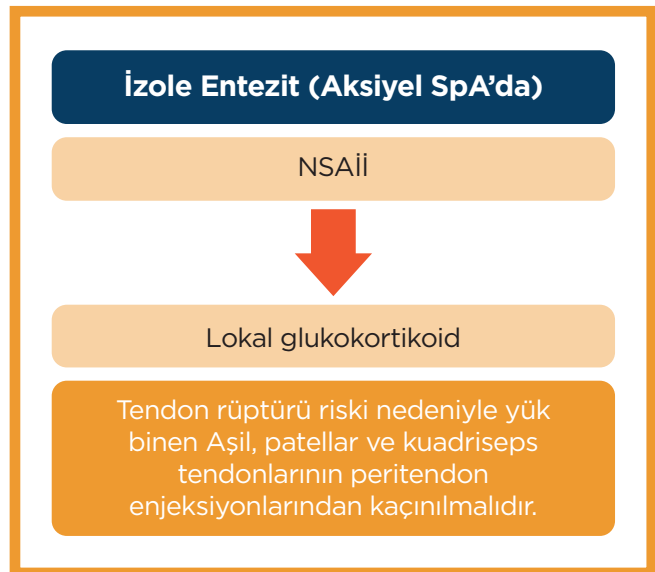
Düşük kaliteli kanıtlara dayalı koşullu öneri; hasta enjeksiyon yerine oral ilaç tercih ediyorsa veya ciddi tekrarlayan enfeksiyonlar gibi anti-IL-12/23'e bir kontrendikasyon varsa başka bir OSM'ye geçmeyi düşünebilirsiniz.

Tedavi almamış (naif) entezitli PsA hastasında, ilk seçenek olarak OSM yerine anti-TNF'ler önerilir (Tablo 3). Hasta oral tedaviyi tercih ederse veya anti-TNF'ye kontrendikasyonu varsa, apremilast anti-TNF'ler yerine kullanılabilir. Oral NSAİİ'ler için bir kontrendikasyon (kardiyovasküler hastalıklar, peptik ülser hastalıkları, böbrek hastalıkları) veya şiddetli psoriasis veya PsA yoksa, OSM yerine oral NSAİİ'lerin başlatılması önerilir (bu durumlar varsa NSAİİ'ler yerine apremilast verilebilir). Baskın entezitli hastaları tedavi etmek için tofasitinib, apremilasta tercih edilir. Nüks enfeksiyonlu hastalarda, tofasitinib yerine apremilast kullanılabilir.¹⁷

OSM (PsA'nın diğer belirtileri için kullanılır) tedavisine rağmen baskın entezitli aktif PsA hastalarında, başka bir OSM'ye geçiş yerine anti-TNF, anti-IL-17 veya anti-IL-12/23 tavsiye edilir (Tablo 3). Apremilast, oral tedaviyi tercih eden veya tekrarlayan enfeksiyonları veya Anti-TNF ilaçlara kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılabilir. Anti-IL-17 veya anti-IL-12/23'e göre anti-TNF ilaçlar öncelikli önerilmektedir. Ağır psoriasis veya anti-TNF'ye kontrendikasyonu olan hastalarda anti-TNF yerine bir anti-IL-17 veya anti-IL-12/23 kullanılabilir. Anti-IL-17 ilaçlar, anti-IL-12/23 ilaçlara göre öncelikli önerilmektedir. Daha az sıklıkta ilaç almayı tercih eden hastalarda anti-TNF ilaçlar yerine ve birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan veya daha az sıklıkta ilaç almayı tercih eden hastalarda biyolojik olarak anti-IL-17 yerine, anti-IL-12/23 ilaçlar tercih edilebilir. Orta derece kaliteli kanıtlarla desteklenen güçlü önerilerde monoklonal antikör yapısındaki anti-TNF'ler İBH'de etkilidir; ancak dolaylı

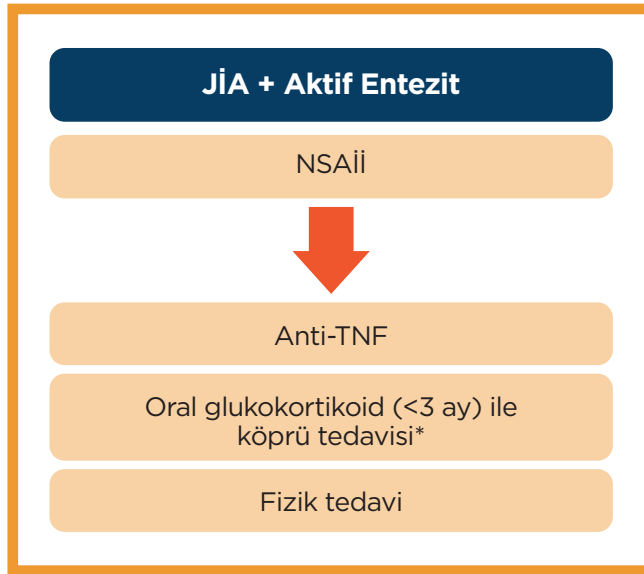
kanıtlar, çözünebilir reseptör yapısındaki anti-TNF'nin (etanersept) İBH tedavisi için etkili olmadığını göstermiştir. Orta derece kaliteli kanıtlarla desteklenen güçlü öneri monoklonal antikör yapısındaki anti-TNF'ler İBH için etkiliyken anti-IL-17 İBH için etkili değildir. Orta derece kaliteli kanıtlarla desteklenen güçlü öneri Anti-IL-12/23 İBH için etkili iken, anti-IL-17 biyolojik İBH için etkili değildir.¹⁷

2019 ACR/SAA/SPARTAN ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel SpA tedavi önerilerinde, NSAİİ tedavisine rağmen aksiyel SpA hastalığı ve aktif enteziti olan yetişkinlerde, lokal glukokortikoidlerle tedavi önerilmiştir (Şekil 3). Tendon rüptürü riski nedeniyle yük binen Aşil, patellar ve kuadriseps tendonlarının peri-tendon enjeksiyonlarından kaçınılması tavsiye edilmiştir.²¹



Şekil 3. Ankilozan spondilit ve non-radyografik aksiyel SpA tedavi önerilerinde izole entezit tedavi algoritması (ACR/SAA/SPARTAN-2019).²¹

2019 ACR/AF'nin juvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisi kılavuzunda entezit için önerilerde, aktif entezitli çocuklarda ve ergenlerde NSAİİ tedavisi önerilir. NSAİİ ilaca karşı aktif entezit olan çocuk ve ergenlerde anti-TNF kullanılması önerilmiştir. Oral glukokortikoid (<3 ay), tedavinin başlama aşamasında veya tedavinin arttırılması sırasında sınırlı miktarda şartlı olarak önerilmiştir. Köprü tedavisi yüksek hastalık aktivitesi, sınırlı hareketlilik ve/veya önemli semptomların giderilmesinde faydalı olabilir. Fizik tedavi fonksiyonel kısıtlamaları olan veya risk altındaki entezitli çocuk ve ergenlerde şartlı olarak kullanılması önerilmiş (Şekil 4).²²



Şekil 4. 2019 ACR/AF'nin JİA tedavisi kılavuzunda entezit için öneri algoritması

*Oral glukokortikoid (<3 ay) ile köprü tedavisi tedavinin başlaması veya tedavinin arttırılması sırasında sınırlı miktarda şartlı olarak önerilir.²²

Entezit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

İlaçlardan bahsetmeden önce bir noktayı hatırlatmakta fayda vardır. Çalışmalarda farklı entezit indeksleri kullanılmıştır. Fakat bu indekslerin bir kısmı baskın olarak periferik entezit bölgelerini içerirken, bir kısmı aksiyel entezit bölgelerini içerir. Çalışmaları değerlendirirken bunun göz önünde bulundurulması gerekir (Tablo 4).

PsA'da farklı tedavilerin entezit üzerindeki etkinliği esas olarak eklemleri ve psoriasis sonuçlarını değerlendirmek için tasarlanmış RKÇ'lerin sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. PsA'daki entezitte infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab pegol, ustekinumab ve apremilastın etkin olduğu faz çalışmalarında gösterilmiştir. Genel olarak entezitte %50'nin üzerinde etkinlik elde edilmiştir. AS hastalarında bu ilaçların entezit üzerine etkinliğini değerlendiren RKÇ'ler oldukça kısıtlıdır. Genel olarak sakroiliit ve spondilit üzerine olan etkilerden çıkarımla uzman görüşü şeklinde entezitte etkili olabileceği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada SSZ'nin etkisiz olduğu saptanmıştır. MTX, leflunomid, NSAİİ ve fizyoterapiyle ilgili yeterli formal çalışma yoktur (Tablo 5).¹

1. Non-farmakolojik tedavi:

Non-farmakolojik önlemler zayıflama, fizik tedavi, germe, ortez, splintler bazı durumlarda yararlı olabilir.⁸ Bu tedavilerin kanıt düzeyleri düşük olup kullanımları uzman görüşüne dayanmaktadır.

2. NSAİİ; NSAİİ'ler genellikle SpA tedavisinde kullanılan birinci basamak

ilaçlardır. Entezitin birinci basamak tedavisi de kontrendike değilse, genellikle antiinflamatuvar dozda NSAİİ kullanımını içerir.⁸ Analjezik etkileri dışında, araştırmalar NSAİİ'lerin SpA'da radyolojik progresyonu önlediği ve dolayısıyla hastalık modifiye edici etkilerinin olabileceği kısıtlı birkaç çalışmada gösterilmiştir.^{24,25} Bununla birlikte, bu değişikliklerin gerçekleşmesi için hastaların genellikle NSAİİ'leri sürekli ve/veya uzun süreli olarak almaları gerekir. NSAİİ kullanmanın birçok avantajı ve dezavantajı vardır. Biyolojiklerle karşılaştırıldığında daha ucuzdur. Fakat belirli komplikasyonlara (gastrointestinal, böbrek ve kardiyovasküler yan etkiler) yol açabildiğinden kullanırken bunları göz önünde bulundurmak gerekir.²⁴

NSAİİ'ler SpA'da yıllardır birinci basamak tedavi olarak kullanılmasına rağmen SpA'lı hastalarda uzun süreli ve sürekli olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve NSAİİ'lerin SpA üzerinde hastalık modifiye edici etkiler gösterip göstermediği tartışma konusudur. Yapılmış çalışmalardan elde edilen bulgular çelişkilidir. Bir çalışmada, AS'li hastalar sürekli diklofenak ve lüzum halinde diklofenak alan şeklinde iki gruba ayrılmış. AS'de 2 yıl boyunca sürekli diklofenak tedavisi, lüzum halinde tedaviyle karşılaştırıldığında radyografik ilerlemeyi azaltmadığı görülmüştür.²⁶ Bir Alman SpA kohortundaki hastaların retrospektif analizinde sürekli fenilbutazonun lomber vertebral kolonun ossifikasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Kontrol grubunda ossifikasyonun hızlı ilerlediği

gösterilmiştir.²⁷ İki yıllık bir çalışmada, yüksek NSAİİ alımıyla (günlük 150 mg diklofenak eşdeğeri bir NSAİİ dozu) düşük NSAİİ alan hastalara kıyasla AS hastalarında radyografik progresyonun düşük olduğu saptanmıştır. NSAİİ'lerin hastalık modifiye edici etkileri bazalde sindesmofit ve yüksek CRP düzeyi olanlarda belirgin bulunmuştur.²⁷ Bir diğer çalışmada aksiyel SpA ve MRG'de pozitif sakroiliak eklem bulguları olan 30 hastaya optimal dozda NSAİİ verilmiştir. 6 haftalık süre sonunda, NSAİİ'lerin kemik iliği ödemi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hastaların üçte biri, NSAİİ'lerin tam dozunu tolere edememesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.²⁸ SpA hastalarında NSAİİ'lerin değerlendirildiği bir sistematik Cochrane derlemesinde klasik ve COX-2 selektif NSAİİ'lerin SpA'da etkin olduğu ve veriler zayıf olmakla birlikte radyolojik progresyonu önlediği gösterilmiş. Etkinlik (ağrı ve VAS) ve yan etki açısından NSAİİ'ler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kullanılan doz ile yan etki arasında ilişki saptanmamıştır. CRP'si yüksek olan hastalarda sürekli NSAİİ kullanımının radyolojik progresyonun önlenmesinde daha etkili olduğu görülmüştür. Sindesmofit olan ve CRP yüksek olan hastalarda sürekli NSAİİ kullanımı daha fazla düşünülebilir.²⁹

Özet olarak, NSAİİ'lerin SpA'daki hastalık modifiye edici etkileri (radyolojik progresyon) üzerine yayınlanmış literatürde kısıtlı çalışma vardır ve bu çalışmaların örneklem büyüklüğü genellikle küçüktür. NSAİİ'lerin hastalık modifiye edici etkilerine ilişkin bulgulara göre bazıları

belirgin etki göstermezken diğerleri hastalığın radyografik ilerlemesini geciktirmekte veya kemik iliği ödemeni azaltmaktadır. Ayrıca, her çalışmada farklı NSAİİ tipleri kullanılmıştır. NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımıyla ilişkili birçok yan etki vardır. Sınırlı veriler ve NSAİİ'lerin potansiyel olarak ciddi olumsuz etkileri ışığında, SpA'da sürekli, uzun süreli NSAİİ tedavisinin hastalık modifiye edici etkilerini desteklemek için daha büyük ölçekli çalışmaların yapılması gereklidir. Mevcut bilgileri ışığında, NSAİİ'ler etki ve yan etki dengesi gözetilerek kullanılmalıdır.²⁴

3. Lokal glukokortikoid enjeksiyonu:

Lokal glukokortikoid enjeksiyonlarının, doğrudan kanıt bulunmamasına rağmen, entezit tedavisi için bir seçenek olabileceği uzman görüşü olarak önerilmektedir.³⁰ Yük taşıyan entez bölgelerine (Aşil, patellar ve kuadriseps gibi) enjeksiyon yapılırken rüptür riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Aşil enteziti en fazla rüptür riski taşıyan bölgedir. Semptomatik hastada glukokortikoid enjeksiyonu entezit noktalarına yapılabilir. Entezit noktalarına yapılan steroid enjeksiyonunun tecrübeli hekimler tarafından yapılması gerekmektedir. Enjeksiyonun doğru yere yapılması için ultrasonografi altında işlem yapılması faydalıdır.^{9,21}

4. Anti-tümör nekrozis faktör (Anti-TNF):

Anti-TNF tedavisinin SpA'da birçok tutulumda etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁸ Anti-TNF tedavisi, izole şiddetli periferik entezit veya SpA ile ilişkili enflamatuvar polientezit için etkili görünmektedir.⁸

TNF inhibitörlerinin standart tedavilere dirençli entezit varlığında kullanılması uzun klinik deneyimden dolayı ön planda önerilmektedir.⁹ Bir TNF inhibitörüne yanıtızsızlık durumunda diğer bir TNF inhibitörü ile değiştirilebilir. Anti-TNF ilaçlar konjestif kalp yetmezliği (evre 3-4), aktif enfeksiyon, aktif tüberküloz, malignite ve demiyelinizan hastalık varlığında kullanılması kontrendikedir.⁸ Latent tüberküloz varlığında izoniazid (9 ay) veya rifampisin (4 ay) ile profilaktik tedavi düzenlenmelidir. Bu durumda anti-TNF tedaviye başlamadan 1 ay önce latent tüberküloz profilaksisi başlanması önerilmektedir.³¹ Hastalar hepatit B açısından taramalı ve gerektiğinde anti-viral tedavi başlandıktan sonra anti-TNF tedavi başlanmalıdır. İBH varlığında infliksimab ve adalimumab tercih edilecek anti-TNF ajanlardır.⁹

PsA hastalarında infliksimabın radyografik progresyonun inhibe edilmesinin yanı sıra entezit ve daktilite karşı etkin olduğu gösterilmiştir.^{32,33} PRESTA çalışmasında, PsA hastalarında etanersept tedavisi ile 3 ve 6 aylık takiplerde entezitte sırasıyla %73.7 ve %80.9 düzelme gösterilmiştir.³⁴ Etanerseptin AS entezitinde etkinliğini gösteren başka çalışmalar da yayınlanmıştır.³⁵⁻³⁹ AS'li hastalarda yapılan çalışmalarda adalimumab tedavisiyle entezitte anlamlı düzelme saptanmıştır.⁴⁰⁻⁴² Adalimumab tedavisi sonrası entezitte (MASES entezit skoru) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmış ve 2 yıllık adalimumab tedavisi sırasında etkinlik devam etmiştir.⁴² Entezit olan PsA'lı hastalarda adalimumab tedavisiyle PsAMRIS'te

(PsA MRG skorlama sistemi) anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada, entezit varlığını yansıtan kemik iliği ödemi ve periartiküler enflamasyon 8. haftada dramatik bir şekilde düzelirken, sinovit ve fleksör tenosinovit iyileşmesi 24 veya 32. haftalarda gözlenmiştir.⁴³ PsA hastalarında yapılan çalışmada, adalimumab grubundaki hastalık entezitte azaltma eğilimi görülmüş; ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır.^{44,45} GO-REVEAL çalışmasında, golimumab tedavisiyle entezit skorunda anlamlı düzelme gözlenmiştir.⁴⁶ RAPID-PsA çalışmasında sertolizumab pegol tedavisiyle 24. haftada entezit ve daktilitte istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmüştür.⁴⁷ Bir meta analizde, anti-TNF ajanlarının entezitte yeni ajanlarla (ustekinumab secukinumab ve ixekizumab) aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.¹³

5. Anti-IL-17: IL-17'nin PsA patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve son zamanlarda PsA'da anti-IL-17 ajanlarının etkinliğini değerlendiren klinik araştırmalarda, hem anti-TNF-naif hem de anti-TNF-kullanmış hastalarda pozitif sonuçlar bildirilmiştir.¹⁵ Secukinumab ile AS'de MEASURE Çalışmaları, PsA'da ise FUTURE çalışmaları ile klinik olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir. AS ve PsA tedavisinde secukinumab etkin bir tedavi olarak onaylanmış olup, aynı zamanda standart tedaviye dirençli entezitte de bir tedavi seçeneğidir.⁹ Secukinumab 300 mg alan PsA hastalarının %53.2'sinde entezitin tamamen düzeldiği ve bu etkinin 260. haftaya kadar devam ettiği gösterilmiştir.^{48,49}

PsA hastalarında yapılan SPIRIT-P1 (faz 3) çalışmasında ixekizumab tedavisi ile entezitte yaklaşık %50 düzelme saptanmıştır.⁵⁰ Ancak, AxSpA'da ixekizumab çalışmasında entezit değerlendirilmemiştir.⁵¹ IL17 reseptör A'ya karşı bir insan monoklonal antikoru olan brodalumab, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, entezit üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir.¹⁴ Bununla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek brodalumab dozu alan hastalarda entezitte daha büyük bir sayısal iyileşme görülmüştür.¹⁵

6. Anti-IL 12/23:

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt ünitesine bağlanarak hem IL-12'yi hem de IL-23'ü inhibe eden bir monoklonal antikordur. PSUMMIT-1 ve PSUMMIT-2 çalışmalarında, ustekinumab tedavisiyle PsA'daki entezit semptomlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır.⁵² Bu alanda beklenmeyen bir bulgu, ustekinumabın periferik tutulumda etkinliğine rağmen, AS'nin spinal tutulumda etkili olmamasıdır. Bu durum periferik ve aksiyel entezlerdeki immün sistemlerin temelde farklı olabileceği ve aksiyel hastalık için daha yüksek dozlarda anti-IL-23 ilaca ihtiyaç olabileceği konusunda uyarıcıdır. Belirgin bir fark, omurgada sinovyo-enteziyal kompleksin göreceli yokluğu ve patolojinin sıklıkla enteziyal kemik birleşme noktalarında bulunduğu yerdir.¹⁵ AS hastalarında ustekinumab tedavisi r-axSpA ve nr-axSpA'da etkisiz bulunmuştur.⁵³

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan tamamen insan IgG1A monoklonal antikorudur. Guselkumab, son zamanlarda aktif PsA hastalarında faz 2 çalışmasında değerlendirilmiştir. ACR20, ACR50, ACR70 ve PASI75 skorları dahil olmak üzere primer ve sekonder sonlanım noktalarında etkili bulunmuş ayrıca, daktilit ve entezitte iyileşme saptanmıştır.¹⁴

7. JAK inhibitörleri:

Tofasitinib bir oral JAK inhibitörüdür (JAK1/JAK2). PsA hastalarında, 3. ayda tofasitinib plaseboya göre entezit tedavisinde daha üstün bulunmuştur.⁵⁴ AS hastalarında yapılan bir faz 2 çalışmasında başlangıçta entezitli hasta alt grubunda, günde iki kez 5 ve 10 mg tofasitinib ile 12. haftada MASES'te plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir.⁵⁵ Tofasitinibin hem anti-TNF dirençli hem de csDMARD yanıtsız olgularda entezit varlığında etkinliği diğer anti-TNF dışı biyolojik tedavilere benzer görünmektedir.⁹ AS hastalarında tofasitinibin faz 3 çalışması yapılmış, sonuçları bekleniyor.⁵⁶

Filgotinib bir selektif JAK-1 inhibitörüdür. PsA hastalarında yapılan EQUATOR (faz 2 RKÇ) çalışmasında filgotinib, plasebo ile karşılaştırıldığında, entezit tedavisinde daha etkin bulunmuştur. Filgotinib ile 16. haftada SPARCC entezit skorunda düzelme plaseboya göre daha fazla bulunmuş ve plaseboya göre filgotinib alan hastaların çoğunda entezit düzelmiştir.⁵⁷ TORTUGA çalışmasında, filgotinib, NSAİİ'lerle birinci basamak farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen

aktif AS hastalarının tedavisi için etkili ve güvenli bulunmuştur; ancak bu çalışmada entezit değerlendirilmemiştir.⁵⁸

JAK inhibisyonunun kesin etki mekanizması belirsizdir çünkü interlökinler, CSF'ler ve çeşitli sinyal yollarını paylaşan hormonlar dahil olmak üzere 50'den fazla sitokin JAK'ları aracı olarak kullanır.¹⁵ JAK3 blokajı ile IL-2, IL-4, IL-15 ve IL-21 gibi sitokinler bloke edilirken, JAK1 ve JAK2 blokajı ile IFN, IL-6 ve daha az miktarda IL-12 ve IL-23 sinyallerini de inhibe eder. Bu anahtar sitokinlerin birçoğu, etkilerini göstermek için JAK / STAT yolunu kullanır.¹ Bununla birlikte, en büyük iki ilaç sınıfı olan TNF ve IL-17 inhibitörleri, doğrudan JAK yolu üzerinden sinyal vermez. Bununla birlikte, IL-23, tirozin kinaz 2 (Tyk2) üzerinden sinyal iletir, Psoriaziste etkili olması sadece IL-23 yoluyla tedavide etkili olduğu fikrini desteklemektedir.¹⁵

8. PDE4 inhibitörleri: Apremilast küçük moleküler yapıda oral kullanılabilen PDE-4 inhibitörüdür. Apremilast 30 mg günde iki kez, faz 3 PALACE çalışmalarında aktif PsA'lı DMARD naif ve DMARD kullanmış hastalarda belirti ve semptomlarda düzelme saptanmıştır. Apremilast ile entezit ve daktilitte anlamlı düzelme görülmüş ve etkinliği 208 haftaya kadar sürmüştür.⁵⁹ Apremilast AS hastalarında faz 3 çalışmasında etkisiz bulunmuştur.

9. csDMARD: Sentetik DMARD'lar entezit tedavisinde kullanımlarıyla ilgili yeterli veri yoktur.⁹ SSZ ve MTX gibi csDMARD'ların, entezit tedavisinde önemli derecede etkili olmadığı ifade edilmiş olmasına karşın, son yıllarda

MTX'in etkili olabileceğiyle ilgili birkaç yayın yapılmıştır.^{8,15} PsA hastalarında yapılan TIKOPA çalışmasında (n=148) MTX tedavisiyle aktif entezitli olanların 38'inde semptomların 12 haftada tam olarak düzeldiği görülmüş ve sadece 8 hastada başlangıçta tanımlanmayan yeni entezit gelişmiştir. Entezitli hastaların oranındaki düşüş (%25.7) anlamlı bulunmuştur.⁶⁰ Benzer şekilde, SEAM-PsA çalışmasında MTX monoterapi kolunda entezitte iyileşme gözlemlenmiş, enteziti olan hastalarda %43.1 düzelme görülmüştür. Bu sonuçlar, MTX'in PsA'lı hastalarda entezit üzerinde yararlı bir etki yapabileceğini göstermektedir.¹¹ Bu çalışmalarda plasebo kollarının olmayışı nedeniyle, mevcut kılavuzlar, biyolojik ajanların, ağırlıklı olarak entezit olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermektedir. MTX ve diğer csDMARD'ları ön planda önermemektedir.⁶¹

10. Diğer potansiyel tedaviler:

Patogeneze rol alan IL-12/23 ve IL-17 sitokinler ve reseptörlerini bloke eden birçok yeni molekülün AS, psoriasis ve PsA'da faz çalışmaları devam etmektedir. JAK/STAT gibi intraselüler yollara etkili küçük moleküllerin tofasitinib gibi klinik kullanıma girmesinin yanında enflamatuvar romatizmal hastalıklarda etkili olabilecek küçük moleküler yapıda birçok ilaç üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçların birçoğu enflamatuvar entezit için de gelecekte klinik kullanım potansiyeli içermektedir.²

11. Operasyon: Operasyon sonuçları çok yüz güldürücü değildir ve Koebner reaksiyonunu tetikleme riski taşır. Bu nedenle, diğer tedavi seçenekleri tüketildiğinde düşünülmelidir. İlaç ve diğer non-farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen fonksiyonel ve yapısal bozukluk durumlarında operasyon düşünülebilir.⁸

Tablo 5. Entezit ölçütleri, bakılacak noktalar ve entezit bölge dağılımı^{41,62}

Entezit Ölçütü	Bakılacak nokta sayısı (puan aralığı)	Entezit bölge dağılımı
LEI (Leeds Entezit İndeksi)	6 bölgede hassasiyet (puan aralığı 0-6).	0 aksiyel, 6 periferik
SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)	18 bölgede hassasiyet (puan aralığı 0-16)*.	0 aksiyel, 16 periferik
IMPACT İndeksi (4 puanlı)	4 bölgede hassasiyet (puan aralığı 0-4)	0 aksiyel, 4 periferik
MASES (Maastricht AS Entezit İndeksi)	13 bölgede hassasiyet (puan aralığı 0-13).	5 aksiyel, 8 periferik
PsA modifiye MASES	15 bölgede hassasiyet (puan aralığı 0-15).	5 aksiyel, 10 periferik
Modifiye MEI (Mander Entezit İndeksi)	21 bölgede hasasiyet** (puan aralığı 0-69)	8 aksiyel, 13 periferik

*Puanlama amacıyla, patella inferior ve tuberositas tibia anatomik yakınlıkları nedeniyle 1 bölge olarak değerlendirilmektedir. **Her nokta için 0 ile 3 arasında puanlama yapılır.

Tablo 6. Psoriatik artrit klinik çalışmaları ve entezit için tedavi etkinliği^{1,23,72,73}

İLAÇ	ÇALIŞMA	ENTEZİT ÖLÇÜMÜ	SONUÇ
Sulfasalazin	Clegg 1996 (12)	Modifiye MEI	Etkisiz
Metotreksat	TİKOPA (10)	LEI, IMPACT, MASES	Etkili (plasebo kolu eksik)
Leflunamid	SEAM-PsA (11)	SPARCC	Etkili (plasebo kolu eksik)
İnfliksımab	Çalışma yok	-	Veri eksik
	IMPACT 1 (63)	IMPACT	Etkili
Adalimumab	IMPACT 2 (33)	IMPACT	Etkili
	Mease 2017 (64) (ADEPT çalışmasının alt grup analizi)	IMPACT	Etkili*
	Mease 2005 (45)	IMPACT Index	Düzelme var (istatistiksel olarak anlamlı değil)
Golimumab	GO-REVEAL (46)	PsA modifiye MASES	Etkili
	Mease 2004 (36)	-	Değerlendirilmemiş
Etanersept	PRESTA (34)	IMPACT Index	Etkili (kontrol grubu eksik)
Sertolizumab pegol	RAPID-PsA (47)	LEI	Etkili
Secukinumab	FUTURE-2 (65)	LEI	Etkili
	FUTURE 2-5 (48) (havuzlanmış veri)	LEI	Etkili
Ustekinumab	Gottlieb 2009 (66)	IMPACT Index	Etkili
	P-SUMMIT 1 (52)	PsA modified MASES	Etkili
	P-SUMMIT 2 (67)	PsA modified MASES	Etkili
Tofasitinib	OPAL Broaden (68)	LEI	Etkili
	OPAL Beyond (69)	LEI	Etkili
Apremilast	Kavanaugh 2014 (70)	MASES	Etkili (30 mg 2x1)
Lokal glukokortikoid enjeksiyonu	Dean 2014 (71)	Yük binen tendonlara yapıldığında zararlı, PsA'da entez bölgesine direk çalışma yok	

JAK, Janus kinaz; LEI, Leeds Entezit İndeksi; MASES, Maastricht AS Entezit Skoru; PDE-4, fosfodiesteraz 4; PsA, psoriatik artrit; SPARCC, Spondiloartritis Research Consortium of Canada Entezit İndeksi

*Tedavinin 12, 24 ve 144. haftalarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme, 48 ve 96. haftalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan düzelme (ADAPT çalışması).

Referanslar:

1. Lubrano E, Perrotta FM. Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2016;76(6):663-73.
2. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187
3. Belge K, Brück J, Ghoreschi K. Advances in treating psoriasis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:4.
4. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26(9):2016-29.
5. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):291-304
6. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741
7. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76
8. Hochberg MC. *Rheumatology*, 2-Volume Set 7th ed. Elsevier-2018
9. Kalyoncu U, Yücel E, Öztürk MA, et al. Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2018;10(2):69-80.
10. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-361,
11. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1112-1124
12. Clegg DO, Reda DJ, Meijas E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20
13. Mourad A, Gniadecki R Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2019 Mar 1. pii: jrheum.180797. doi: 10.3899/jrheum.180797. [Epub ahead of print].
14. Elalouf O, Chandran V. Novel Therapeutics in Psoriatic Arthritis. What Is in the Pipeline? 15- *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 30;20(7):36
15. Watad A, Cuthbert RJ, Amital H, et al. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):41
16. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
17. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32
18. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-71
19. Garcia-Montoya L, Marzo-Ortega H. The role of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(9):169-180
20. Hatemi G, Akar S, Akdoğan A, et al. Türkiye Romatoloji Derneği aksiyel spondiloartrit ulusal tedavi önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2018;10(2):88-98
21. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-1613
22. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):846-863
23. Kaeley GS, Eder L, Aydın SZ, et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35-43.
24. Wong RSY. Disease-Modifying Effects of Long-Term and Continuous Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Spondyloarthritis. *Adv Pharmacol Sci*. 2019;2019:5324170,
25. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(6):1756-1765.
26. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1438-43.

27. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1616-22
28. Varkas G, Jans L, Cypers H, et al. Brief Report: Six-Week Treatment of Axial Spondyloarthritis Patients With an Optimal Dose of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Early Response to Treatment in Signal Intensity on Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):672-8
29. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010952.
30. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991.
31. S.B. AntiTNF Kullanan Hastalarda TB Rehberi-2016
32. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2951
33. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7
34. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147
35. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90,
36. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
37. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1430-5
38. Zhang J, Huang F, Zhang JL, et al. The efficacy of etanercept in enthesitis in ankylosing spondylitis and an evaluation method for enthesitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(5):376-9,
39. Huang F, Zhang J, Zheng Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011;50(12):1043-7.
40. Rudwaleit M, Claudepierre P, Kron M, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R43,
41. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, et al. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol* 2017;44:599-608,
42. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-9.
43. Yanaba K, Sadaoka A, Yonenaga T, et al. Adalimumab markedly improves enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Evaluation with a magnetic resonance imaging scoring system. *J Dermatol*. 2015;42(12):1153-9.
44. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040-50,
45. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89.
46. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
47. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55
48. Orbai AM, McInnes IB, Coates LC, et al. Effect of Secukinumab on the Different GRAPPA-OMERACT Core Domains in Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of 2049 Patients. *J Rheumatol*. 2019 Oct 15. pii: jrheum.190507. doi: 10.3899/jrheum.190507.
49. Garcia-Montoya L, Marzo-Ortega H. The role of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2018;10(9):169-80.
50. van der Heijde, Gladman DD, Kishimoto M, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). Désirée van der Heijde et al. *J Rheumatol* 2018;45:367-377.

51. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611, *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451.
52. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
53. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270
54. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-582
55. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.
56. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03738956
57. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2367-2377.
58. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2378.
59. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1065-73.
60. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-361.
61. Ye W, Coates LC, Should Methotrexate Have Any Place in the Treatment of Psoriatic Arthritis? (*Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45(3):325-339.
62. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2290-4.
63. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227-36.
64. Mease PJ, Kavanaugh A, Coates LC, et al. Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial. *RMD Open*. 2017;3(1):e000415
65. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-4630.
66. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40.
67. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9.
68. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550.
69. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(16):1525-1536
70. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6.
71. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:570-6
72. Campanati A, Molinelli E, Brisigotti V, et al. Biologic Therapy in Psoriasis (Part I): Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(12):945-963.
73. Molinelli E, Campanati A, Brisigotti V, et al. Biologic Therapy in Psoriasis (Part II): Efficacy and Safety of New Treatment Targeting IL23/IL-17 Pathways. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(12):964-978.



Doç. Dr.
Dilek Solmaz

Entezitte Görüntüleme

Son yıllardaki diğer gelişmelere ek olarak görüntülemedeki gelişmeler sonucunda spondiloartrit (SpA) konsepti içerisinde yer alan tüm alt gruplar için erken tanı daha mümkün hale gelmiştir. Özellikle SpA grubu içerisinde ortak özellikler arasında yer alan entezitin tanımlanması için ultrason (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri klinik pratikte de yer bulmaktadır. Bu bölümde entezitin tanımlanmasında görüntüleme yöntemlerinin yeri gözden geçirilecektir.

Entezis, Entezopati ve Entezit

Entezis, antik Yunan'daki "insertion" kelimesinden gelmekte tıbbi anlamda ise tendon ve ligamanların kemik yüzeyine yapıştıkları bölgeleri tanımlamak

amacıyla kullanılmaktadır.¹ Entezopati entezisin herhangi bir patolojik nedenle (metabolik, enflamatuvar, travmatik ve dejeneratif gibi) etkilenmesini tanımlarken entezis sadece enflamatuvar etkilenmeyi tanımlamak için spesifik olarak kullanılmaktadır.²

Entezis mekanik gücün kaslardan kemiklere iletilmesinde esansiyel öneme sahiptir ve bu şekilde kas hareketinin temelini oluşturmaktadır. Son zamanlarda ise sadece tendon ve ligamanların yapışma yerleri olması dışında entezeal organ olarak tanımlanan daha geniş bir anatomik yapı olarak kabul edilmeye başlanmıştır.³

Enteziyal organ fibrokartilaj, bursa, yağ yastıkçığı, komşu kemik ağı ve fasyayı içermektedir. Sinovyal-enteziyal kompleksin (SEC) bir parçası olan enteziyal organ, entezis üzerine olan tekrarlayan süreçlerden kaynaklanan mekanik stresin dağıtılmasında kritik rol oynamaktadır.⁴ Güncel tanımlamayla entezopatilerin altındaki patogenezin anlaşılmasında önemli gelişmeler olmuştur ve bu süreçte, mekanik stres, genetik yatkınlık ve mikrobiyal-tetiklenmiş immün aktivasyonun kombinasyonu ile aktive olabilen bir immün mikro çevrenin yer aldığı bildirilmiştir.

Bu gelişmeler sonucunda entezit klinik ve tedavi yanıtı açısından bir hedef haline gelmiştir ve uygun tanımlanması önem arz etmektedir.

Tanı ve Değerlendirme

Klinik olarak entezit, entezisin hassasiyeti olarak tanımlanmaktadır. Entezitin klinik olarak tanımlanmasında ve ölçülmesinde birçok indeks tanımlanmıştır. Bunlar

sırasıyla: Mander/Newcastle Entezit İndeksi (MEI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Entezit Skoru (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) indeksi, Berlin (Major) entezit indeksi, University of California San Francisco (UCSF) entezit indeksi, the PsA-modified MASES indeksi, 4 puanlı entezit indeksi ve Leeds entezit indeksi (LEI).^{5,6} Bu indekslerin kullanıldığı klinik çalışmalarda entezit sıklığı %24 ile %83 arasında yer almaktadır.⁷ Entezit tanısında tek başına sadece klinik değerlendirme özellikle subklinik vakaların değerlendirmesinde yeterli olmamaktadır. Bu nedenle görüntülemeyle yapılan değerlendirmeler giderek artan sıklıkta kliniğin tamamlayıcı bir parçası olarak yer almaktadır.

Entezit tanısında görüntüleme

Entezit, SpA özellikle psoriatik artritte önemli bir bulgu ve tedavi hedefi haline gelmiştir. Entezitin özellikle subklinik entezitin, tanımlanması erken tanı açısından büyük önem arz etmektedir. Erken tanı ve tedavinin sonuçlardaki iyileşme ile olan ilişkisi artan şekilde ortaya konulmaktadır.⁸

Fizik muayene ile hassasiyet ve yumuşak doku şişliği tanımlanabilirken (Şekil 1a) daha spesifik ve patogeneze ile ilişkili özelliklerden olan tendon kalınlığı, bursit, kemik erozyonu, entezofit veya kalsifikasyonu tanımlanamamaktadır. Görüntüleme tekniklerinin artan kullanımıyla entezisin değerlendirilmesi klinik indekslerin entezit tanısındaki kısıtlılıklarını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda US'nin entezitin varlığını göstermede klinik muayeneden daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.⁹

Geçmişte, romatolojide görüntüleme klasik grafilere dayanmaktaydı ve bu yöntem erken artrit ve entezitin tanımlanmasında yardımcı olmamaktadır. Klasik grafiler kemik korteks düzensizlikleri, erozyonlar, yumuşak doku kalsifikasyonları ve yeni kemik oluşumlarını entezitin bir bulgusu olarak göstermektedir (Şekil 1b); ancak bu bulgular erken dönemi içermemektedir ve ayrıca enflamatuvar olmayan diğer nedenlerden ayırt etmeye de yardımcı değildir. Günümüzde MRG ve US'nin yaygın kullanımıyla enflamatuvar hastalıkların erken bulguları uygun şekilde değerlendirilebilmektedir.¹⁰

MRG ve entezit

MRG periferik entezitin değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır ve ayrıca entezit ve sinovit arasındaki ilişkinin tanımlanmasında da yardımcı olmaktadır. Klasik T1 ağırlıklı sekanslar ve STIR görüntüleri yapısal ve enflamatuvar lezyonların tanımlanması için kullanılmaktadır (Şekil 2a ve 2b). Entezitin MRG'deki bulguları arasında tendon genişlemesi ve perientezal kemik iliği ödemi olarak tanımlanan düz hipointens görünümün ve insersiyon kısmındaki şeklinin kaybolması gibi eklem kapsülünün dışında tanımlanan enflamatuvar yumuşak doku bulguları sayılmaktadır.^{11,12}

MRG'nin katkılarına karşın entezitin değerlendirmesinde özellikle tanımlamadan kaynaklı kısıtlılıklar bulunmaktadır. MRG diğer görüntüleme tekniklerine göre maliyeti, ulaşılabilirliği ve zaman alıcı olması nedeniyle daha az pratiktir. Bu teknik omuz, kalça ve pelvis bölgesi için umut verici gözükmesine karşın dirsek, diz ve ayak için optimize edilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak

konvansiyonel MRG'de tek seferde tek bir bölge değerlendirilebilmektedir. Bu amaçla tüm vücut MRG ile hem periferik hem de spinal bölgelerin tek seferde değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Günümüzde klinik çalışmalarda hastalık aktivitesinin ilk değerlendirmesinde ve takiplerde kullanılabilmektedir. Ek olarak yüksek çözünürlüklü ve diffüzyon ağırlıklı MRG küçük eklemlerdeki entezis insersiyonlarının detaylı görüntülenmesi ve erken inflamasyonun tanınmasına olanak verebilecek yöntemler arasında yer almaktadır.^{13,14}

Günümüzde genel olarak kabul görmüş ve geçerliliği kanıtlanmış MRG entezit skoru bulunmamaktadır. Geçerli ve kullanılabilir bir skor sisteminin geliştirilmesi sonrasında SpA klinik çalışmalarında MRG'nin sonlanım ölçütü olarak kullanımının artacağı düşünülmektedir.¹⁵

US ve entezit

US de MRG gibi entezitin tanımlanmasında kullanılan yararlı bir tekniktir, ayrıca radyasyon içermemesi ve non invaziv oluşu avantajları arasında yer almaktadır. Yine subklinik entezitin periferik bölgelerde tanımlanmasında kullanılmaktadır ve dinamik değerlendirmeye de izin vermektedir. US'deki entezit bileşenleri olarak hipoekojenite, kalınlık artışı, kalsifikasyon, entezofit, erozyon ve Doppler aktivitesi OMERACT grubu tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1).¹⁶ Bu bileşenlerden hipoekojenite, kalınlık artışı ve Doppler aktivitesi enflamatuvar değişiklikler arasında yer alırken kalsifikasyon, erozyon ve entezofit ise yapısal hasar lezyonları içerisinde yer almaktadır (Şekil 1c, Şekil 3a-3d).

Tablo 1. Entezit bileşenlerinin skorlanması

Elementer Lezyonlar	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Kalınlık	< Sınır*	< 1 mm	1 mm ≤ ancak 2 mm	≥2 mm
Hipoekojenisite	Değişiklik yok	Hafif değişiklik	Orta düzeyde değişiklik	Ciddi Değişiklik
Kalsifikasyon	Değişiklik yok	Hafif değişiklik	Orta düzeyde değişiklik	Ciddi Değişiklik
Entezofit	Değişiklik yok	Hafif değişiklik	Orta düzeyde değişiklik	Ciddi Değişiklik
Erozyon (en geniş boyutu)	Değişiklik yok	>0 mm ancak <2 mm	≥2 mm ve <4 mm	≥4 mm
Power Doppler [†]	Değişiklik yok	1 veya 2 damar	>2 damar, entezisin %50'den azında	>%50'den fazlasında

Normal değerler*: Quadriceps tendon entezis < 6.1 mm, Proksimal and distal patellar tendon entezis <4 mm, Aşil tendon entezis <5.29 mm, Plantar fasya aponevrozis <4.4 mm, Triceps tendon entezis <4.3 mm.

[†]Power Doppler sinyal entezit alanındaki kemik kortekse 2 mm'den daha yakın olmalıdır.

Tablo 2. US ve MRG ile entezit değerlendirilmesinin zayıf ve güçlü yönleri

Ultrason		Magnetik Rezonans Görüntüleme	
Güçlü Yönler	Zayıf Yönler	Güçlü Yönler	Zayıf Yönler
Gerçek zamanlı ve dinamik görüntüleme	Kemik yapının değerlendirilememesi	Kemik yapının değerlendirilebilmesi	Bir bölgeye sınırlı olması
Hızlı ulaşılabilirlik, fizik muayenenin tamamlayıcısı	Uzman eğitimi	Tüm eklem değerlendirilebilmesi (Tüm artiküler yüzler)	Potensiyel hareket artefaktı ve kontrendike durumlar (kalp pili gibi)
Birden çok vücut bölgesinin kolayca değerlendirilmesi	Bazı yapılara sınırlı erişim	Sinovyumun kantitatif ölçümü	Zaman ve hasta toleransı
Taşınabilir olması	Uygulayıcılar arası değişkenlikler ve eğitim gerekliliği	Daha iyi tekrarlanabilir olması	Maliyet

Günümüzde entezit için çeşitli US indeksleri bulunmaktadır ve bunlar hem tanı hem de tedaviye yanıtın izlenmesi için kullanılmaktadır.^{17,18} En sık olarak Madrid Sonographic Enthesitis Index (MASEI)¹⁷ ve Glasgow Enthesitis Scoring System (GUESS) kullanılmaktadır.¹⁸

Bu skor sistemleri çoğunlukla alt ekstremiteye yoğunlaşmıştır. Bu bölgeler yaş, fiziksel aktivite ve obezite gibi faktörlerden etkilenmekte ve bunlardan dolayı oluşan mekanik değişiklikler değerlendirmede karışıklıklara yol açmaktadır.

US ve MRG'nin enteziti değerlendirmedeki yeri karşılaştırıldığında iki yöntemin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 2).

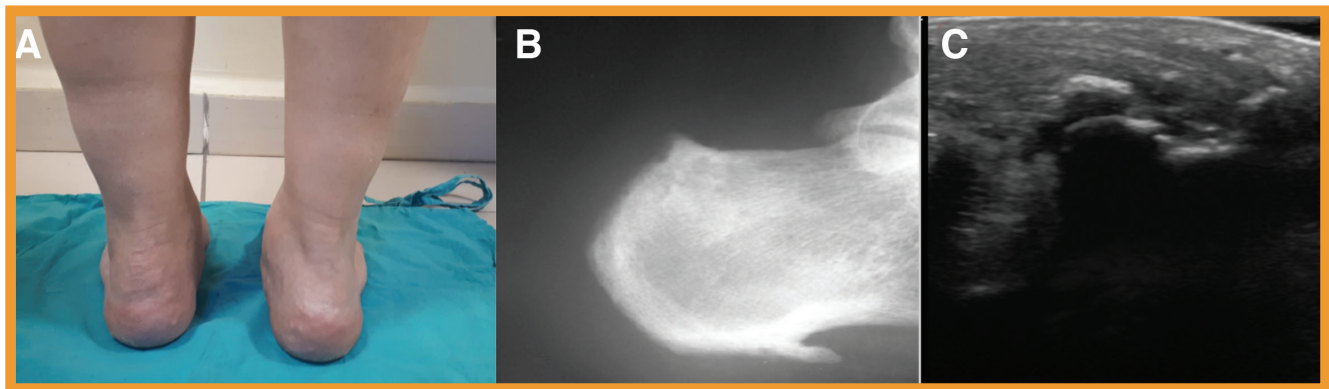
Tüm bu avantaj ve dezavantajlar göz önüne alındığında US hem klinik hem de araştırma amacıyla entezit

değerlendirmesinde ilk seçenek gibi gözükmektedir.^{19,20}

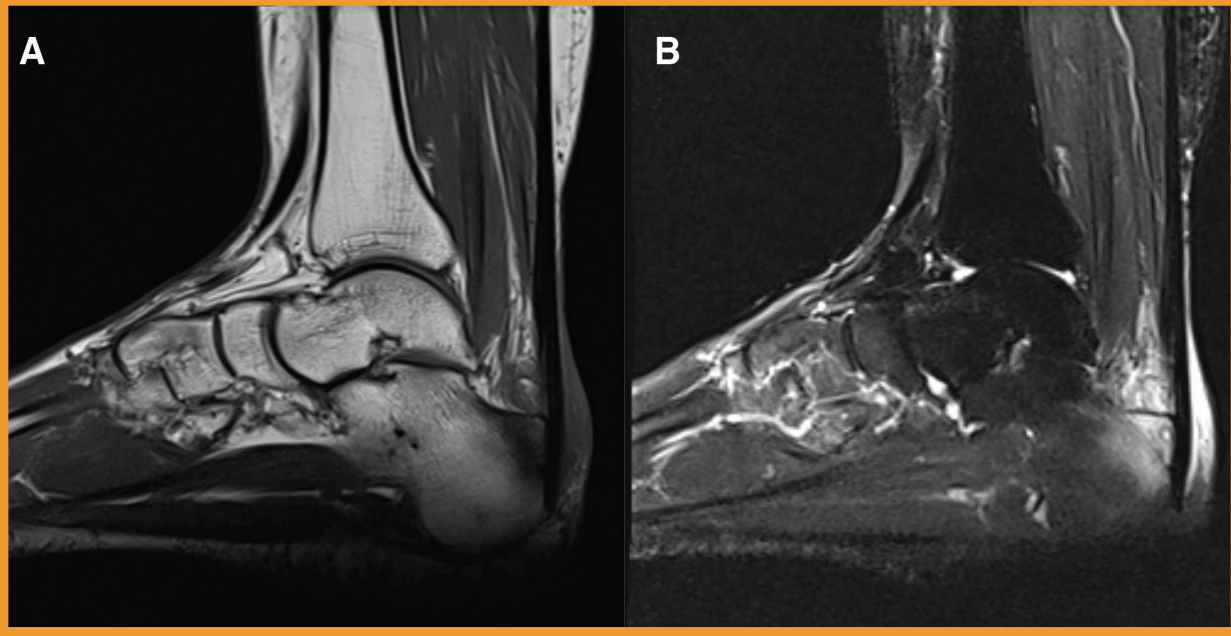
Sonuç olarak, gri skala ve Doppler bulgularının kombine olarak kullanılması SpA'da periferik entezit değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilirken, MRG aksiyel tutulumun değerlendirilmesi için altın standart olarak düşünülmektedir. Halihazırda hem US hem de MRG için validasyon ihtiyacı bulunmaktadır.

Görüntülemeadaki yeni gelişmeler enteziyal hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve SpA patogenezinde entezitin rolünün daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır.

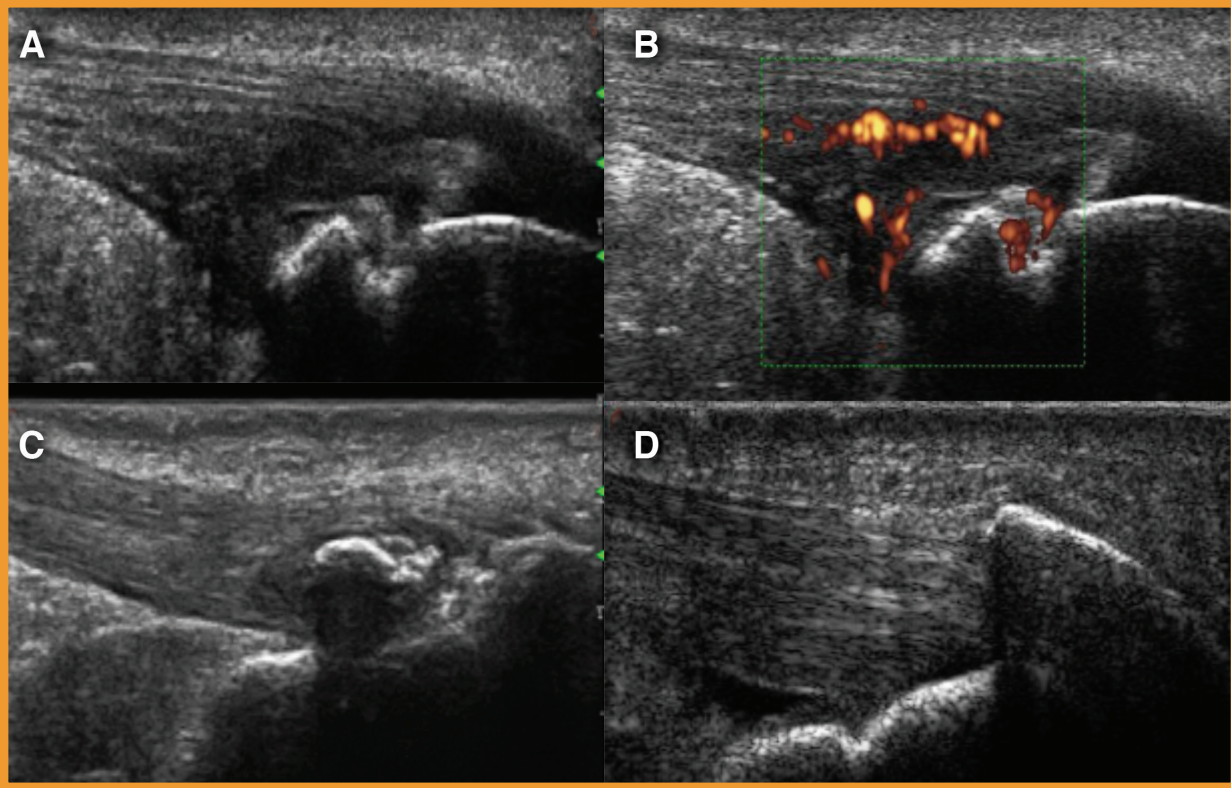
Gelecekte periferik entezit için MRG skarlama sistemlerinin geliştirilmesi, hasar ve aktivitede US ve MRG bulgularının karşılaştırılması ve US ve MRG'deki lezyonların değişikliğe yanıtının değerlendirilmesi cevaplanacak konular arasında yer almaktadır.



Şekil 1. Sol Aşil tendonundaki şişlik (A) olan hastanın direkt grafisinde (B) kalkaneus posteriorunda Aşil tendon yapışma yerinde entezopatik değişiklikler ve yaygın eroziv düzensizlikler, buna ek olarak plantar fasya yapışma yerinde kemikleşmeye ikincil kemik çıkıntı izlenmektedir. Longitudinal gri skala ultrason görüntüsünde (C) ise Aşil tendonunda kalınlık artışı ve hipoekojenisite izlenmektedir.



Şekil 2. Kalkaneus manyetik rezonans görüntülemesi. T1 (A) ve STIR (B) sekanslarında Aşil entezitine bağlı olarak ödem ve kalınlaşma.



Şekil 3. Aşil tendonunun longitudinal kesitlerde US değerlendirmesinde tanımlanmış elementer lezyonlar A: Kalınlık artışı ve hipoekojenisite, B: Doppler aktivitesi, C: Kalsifikasyon, D: Entezofit

Referanslar:

1. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-741.
2. Slobodin G, Rosenbaum M, Boulman N, Rosner I. Varied presentation of enthesopathy. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:119-26.
3. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;649:57-70.
4. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl1:9-13.
5. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290-4.
6. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:325-34.
7. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:35-43.
8. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1045-50.
9. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, Reginelli A, Brunese L, Lubrano E. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int* 2016;36:1579-1583.
10. Tins BJ, Butler R. Imaging in rheumatology: reconciling radiology and rheumatology. *Insights Imaging* 2013;4:799-810.
11. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:312-22.
12. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003;30:774-8.
13. Diekhoff T, Greese J, Krohn M, et al. Erosion detection on the SI-joints- a comparison between X-ray, low dose CT and MRI including high resolution sequences. *Ann Rheum Dis* 2014;73:79-80.
14. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V, et al. Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2008;37:123-31.
15. Mathew AJ, Krabbe S, Kirubakaran R, et al. Utility of magnetic resonance imaging in diagnosis and monitoring enthesitis in patients with spondyloarthritis: An OMERACT systemic literature review. *J Rheumatol* 2019;46:1207-14.
16. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Outcome Measures in Rheumatology Ultrasound Task Force. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:741-8.
17. De Miguel E, Munoz-Fernandez S, Castillo C, et al. Diagnostic accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:434-9.
18. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions of enthesopathy in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905-10.
19. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:2316-21.
20. Bakewell C, Aydin SZ, Ranganath VK, et al. Imaging techniques: Options for the diagnosis and monitoring of treatment of enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2019 Nov 1.

Notlar:

[illegible]



[illegible]

ESPAAS

Şubat 2020 Sayı: 04

Romatolojide kısa bir okuma arası

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

Novartis tarafından hekimler için hazırlanmıştır.



