



● Prof. Dr. Fatoş Önen

Ortak genetik ve klinik özellikler gösteren bir grup inflamatuvar romatizmal hastalık spondiloartrit (SpA) adıyla bir şemsiye altında toplanmıştır. SpA'ların en önemli ortak özelliklerinden biri, aksiyal tutulumu (spondilit, sakroiliit) ve bunun sonucunda inflamatuvar omurga ve gluteal bölge ağrısına yol açmasıdır. Asimetrik oligoartrit, entezit ve daktilit bu grup hastalıkların diğer tipik özellikleridir. Kas-iskelet sistemi dışındaki tutulumlar arasında en sık görülenleri ise, ön üveit, psoriasis ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (İBH). SpA'lar seronegatif hastalıklardır. Bu hastalıklarda özellikle HLA-B27 ile ilişkili kalıtsallık söz konusudur. SpA'nın iki alt grubundan biri olan "aksiyal ağırlıklı SpA" içerisinde ankilozan spondilit (AS)/radyografik aksiyal SpA (r-aksSpA) ve non-radyografik aksiyal SpA (nr-aksSpA) yer alır. Diğer alt grup "periferik ağırlıklı SpA" olarak adlandırılmıştır; psoriatik artrit (PsA), İBH ile ilişkili artrit (enteropatik artrit), reaktif artrit (ReA) ve sınıflandırılmamış SpA'ları barındırır.^[1]

Çok eskiden beri bilinen AS için geliştirilmiş ve 1984'te güncellenen modifiye New York (mNY) sınıflandırma kriterleri^[2] hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalarda sık olarak kullanılmış; ayrıca hasta başında tanı koyarken de bu kriterlerden yararlanılmıştır. 1990'lı yılların başında, SpA'ları radyografik, genetik ve tedavi yanıtlarını içerecek şekilde daha kapsamlı ve bütün bir grup olarak sınıflandıran Amor Kriterleri^[3] ve hemen ardından aksiyal ve periferik özelliklere giriş basamağında yer veren "European Spondyloarthropathy Study Group" (ESSG) Kriterleri^[4] geliştirilmiştir. Radyografik sakroiliit kriteri her 2 kriter setinde de bulunur ama sınıflandırma için zorunlu değildir.

2000'li yıllardan itibaren SpA'da tanı amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaya başlanmıştır. İnflamatuvar karakterde gluteal bölge ve bel ağrısı olan ama direkt grafilerde sakroiliit saptanmayan bazı hastaların sakroiliyak MRG'sinde sakroiliit ile uyumlu kemik iliği ödeminin (enfamasyon) görülmesi, "pre-radyografik sakroiliit" tanımının ortaya çıkışına neden olmuştur. AS'li hastalarda radyografik bulguların hastalığın geç döneminde ortaya çıkabildiği bilindiği için, AS'nin erken dönemi olarak düşünülen bu durum, "pre-radyografik

aksSpA" veya "erken aksSpA" olarak tanımlanmıştır. Ancak daha uzun süreli gözlemlerde bazı hastalarda radyografik sakroiliitin ilerleyen dönemlerde de gelişmemesi nedeniyle bu tanım "non-radyografik aksSpA (nr-aksSpA)" olarak değiştirilmiştir.^[5] MRG ile gelen veriler ışığında, 2009'da "The Assessment of Spondyloarthritis International Society" (ASAS) grubu tarafından aksSpA için yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur.^[6,7] Bu kriterlere göre aksSpA sınıflandırması için bir ya da daha fazla SpA bulgusu ile birlikte direkt grafilerde veya sakroiliyak MRG'de sakroiliit olması (görüntüleme kolu) ya da HLA-B27 pozitifliği ile birlikte 2 veya daha fazla SpA bulgusu olması (klinik kol) gerekir. Sonuçta; görüntüleme kolu ile hem radyografik aksSpA (r-aksSpA=AS) ve nr-aksSpA, klinik kol ile sadece nr-aksSpA sınıflandırması yapılabilir. Bu sınıflandırma, henüz radyografik sakroiliiti gelişmemiş olan AS hastalarının erken dönemde tanınmasını kolaylaştırmış ayrıca radyografik sakroiliit yani AS gelişmeyebilecek olan bir alt tipin tanınmasını sağlamıştır. Nr-aksSpA, direkt grafilerde kronik sakroiliit görülmeyen ancak, aksSpA klinik bulguları ile birlikte sakroiliyak eklem MRG'de sakroiliit varlığı veya HLA-B27 pozitifliği gösteren hastaları içermektedir. İki yıl sonra, 2011'de yayınlanan ASAS periferik SpA sınıflandırma kriterlerinde ise, giriş kriteri olarak artrit, daktilit veya entezit bulgularından birinin varlığı gerekir.^[8] Diğer SpA bulgularının varlığında hasta, periferik SpA olarak sınıflandırılır. Aksiyal ve periferik SpA alt-grupları birbirlerinden net sınırlarla ayrılmaz. Hastaların en az üçte birinde aksiyal ve periferik tutulum birlikte yer almaktadır.

Beyaz ırktaki SpA sıklığı %1-2 arasındadır. Dünyanın değişik coğrafyalarındaki sıklığın HLA-B27 sıklığı ile yakın ilişki gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir popülasyon çalışmasında, genel nüfusa göre düzeltilmiş prevalans değerlerinin tüm SpA grubu için %1,05, AS için ise %0,49 olduğu görülmüştür.^[9] Ülkemizdeki bir başka epidemiyolojik çalışma, bir üniversitenin sağlık kampüsü çalışanlarında ASAS kriterlerine göre aksSpA prevalansının %1,3 olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki AS (r-aksSpA) sıklığı %0,5, nr-aksSpA sıklığı ise %0,8 olarak bulunmuştur.^[10] AS erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat

daha sık ortaya çıkar, ancak nr-aksSpA hastaları arasında kadın/erkek oranı neredeyse benzerdir.^[10,11] AksSpA hastalarının %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce görülür.^[12] HLA-B27 ile ilişkili kalıtsallık, SpA grubu hastalıklarda önemli bir genetik ortak özelliktir.^[13] Ancak patogeneze başka genetik faktörlerin de (ERAP-1 ve 2, IL-23 reseptör ve IL-1 reseptör gen polimorfizmleri) rol oynadığı düşünülmektedir.^[14] AS'nin patogenezinde; HLA-B27 değişiklikleri (örneğin; ERAP-1 polimorfizmi sonucunda HLA-B27'de yanlış katlanma) nedeniyle hücre içinde stres artışı, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve özellikle entezis bölgelerindeki artmış biyomekanik yük gibi faktörlerin birbiriyle etkileşimi sonucunda antijen sunan hücrelerdeki IL-23 artışı önemli rol oynar. IL-23'ün aksiyal ve periferik entezis bölgelerindeki yerleşik T-hücreleri ve diğer kazanılmış ve doğal bağışıklık lenfositlerini IL-17 ve IL-22 yapımı yönünde uyararak, aksiyal iskelet ve periferik entezis bölgelerinde enflamasyona ve yeni kemik yapımına yol açtığı düşünülmektedir.^[14,15]

mNY kriterlerinde tanımlanan radyografik sakroiliit evrelemesi,^[16] halen AS ya da ASAS kriterlerindeki adıyla r-aksSpA tanısında kullanılmaktadır. AksSpA için sakroiliyak eklem MRG'de sakroiliit varlığının tanımı da ASAS önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.^[17] STIR MRG'de, sakroiliyak eklem komşuluğundaki subkondral kemikte, bir kesitte birden fazla sayıda veya birden fazla kesitte devam eden tek kesitteki belirgin kemik iliği ödemi ile uyumlu parlak lezyonlar, aktif/akut enflamasyon (sakroiliit) olarak tanımlanmaktadır.^[18]

AS'de annulus fibrozisin vertebra kenarlarına yapıştığı yerlerdeki enflamasyon (aksiyal entezit) sürecinde ilk gelişen erozyonlar vertebra ön yüzündeki konkavitenin kaybolmasına ve "kare vertebra" görünümüne daha sonra gelişen subkondral reaktif skleroz da vertebra köşelerinde parlamaya (Romanus bulgusu) neden olur. İlerleyen dönemde annulus fibrozisdeki kalsifikasyon nedeniyle sindesmotitler gelişir. Geç dönemde sayıları artan ve bilateral, simetrik yerleşim gösteren ince marginal sindesmotitler omurgaya "bambu omurga" görünümü verir. Birlikte vertebralarda füzyon ve faset eklemlerde ankiloz gelişebilir. İBH'ya eşlik eden SpA'da da genellikle AS benzeri iki taraflı simetrik sakroiliyak eklem ve omurga tutulumları ortaya çıkar. Oysa PsA ve ReA'da, radyografilerde asimetrik sakroiliit görülebilir. Her iki hastalıkta da omurgada asimetrik, az sayıda, non-marginal ve kaba sindesmotitlerin görülmesi tipiktir.^[1]

Omurga MRG (yağ baskılamalı T2 sekans veya STIR) erken dönemde tanıya yardımcı olabilir. Özellikle vertebra ön köşelerinde ortaya çıkan enflamasyon ve inflamatuvar spondilodiskit (Anderson lezyonu) ile uyumlu görünüm tipiktir. Ancak vertebradaki enflamasyon ile uyumlu

görünümlerin aksSpA için spesifik olmaması nedeniyle bu görüntüleme yöntemi sınıflandırma kriterleri içerisine alınmamıştır.^[1]

Entezit tanısında direkt topuk graflerinin önemli bir yeri vardır. Epin kalkaneı veya Aşil tendonu ya da plantar fascia yapışma yerinde erozyon görülebilir. Ancak kemikteki değişiklikler erken dönemde ortaya çıkmayabilir. Erken dönemde ultrasonografi veya MRG ile entezit saptanabilir.^[1]

AksSpA'da tedavinin amacı; belirti ve bulguların giderilmesi, fonksiyonların korunması, yapısal hasar gelişiminin önlenmesi, kas-iskelet sistemi dışındaki bulguların ve komorbiditelerin kontrolü ve iyi bir yaşam kalitesinin sağlanmasıdır. Tedavi, hasta ve ailesinin eğitimi ile başlar. Sigara kullanılıyorsa, mutlaka bırakılmalıdır. Tedavide en önemli nokta düzenli egzersiz yapılmasıdır. Düzenli egzersiz ile postürün korunması ve hareket kısıtlılığının önlenmesi sağlanır.^[19] AksSpA'da ilaç tedavisinin temelini NSAİİ oluşturur. NSAİİ'lere yanıt yoksa biyolojik ilaçlara (TNF inhibitörü veya IL-17i), en etkin gelişmelere gerekirse yeni onay alan JAK inhibitörlerine geçilmesi önerilmektedir. Periferik tutulumlu hastalarda NSAİİ'ye ek olarak konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajanlar (ksDMARD), özellikle sulfasalazin kullanılır. Yanıtsızlık durumunda yine biyolojilere veya JAK inhibitörlerine geçilmesi önerilmektedir. Kronik kalça eklemi tutulumlarında kalça protez operasyonu gerekebilir. Omurga cerrahisi, ciddi komplikasyon riski nedeniyle ancak çok gerekli durumlarda ve deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Özellikle son yıllarda aksSpA patogenezi, tanı ve tedavisi konusundaki hızlı ve etkin gelişmelere karşın hala tam olarak yanıtlanamamış sorular vardır. Dergimizin bu ek sayısında, alanında uzman hocalarımız güncel literatür verilerini ve kendi deneyimlerini birleştirerek bu konuları tartışmışlar ve yazılarıyla yol gösterici olmuşlardır.

Bu sayının hazırlanmasında emeği geçen tüm hocalarımıza ve koşulsuz desteklerinden dolayı Novartis firmasına teşekkür ediyorum.

Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. Lancet 2017;390:73-84
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the new york criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-9.
4. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The european spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.

5. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
6. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part i): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part ii): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
9. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of izmir, turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
10. Onen F, Solmaz D, Cetin P, et al. Prevalence of inflammatory back pain and axial spondyloarthritis among university employees in izmir, turkey. *J Rheumatol* 2015;42:1647-51.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
12. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:239-4.
13. Hersh AH, Stecher RM, Solomon WM, Wolpaw R, Hauser H. Heredity in ankylosing spondylitis; a study of fifty families. *Am J Hum Genet* 1950;2:391-408.
14. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: A journey through the er. *Immunol Rev* 2010;233:181-202.
15. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: Enthesis-resident t cells. *Nat Med* 2012;18:1018-9.
16. Gofton JP. Report from the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Population studies of the rheumatic diseases Amsterdam: Excerpta Medica, In: Bennett P, Wood PHN, editors 1968.
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The assessment of spondyloarthritis international society (asas) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
18. Maksymowych WP, Lambert RG, Ostergaard M, et al. MRG lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: An update of definitions and validation by the ASAS MRI Working Group. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1550-8.
19. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19-34.