

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal

**TRD** TÜRKİYE  
ROMATOLOJİ  
DERNEĞİ

# Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

ISSN: 2651-2653  
Journal of Turkish Society for Rheumatology [www.romatolojidergisi.org](http://www.romatolojidergisi.org)

Cilt / Volume: 12 • Ek Sayı / Supplement: 2 • Aralık / December 2020

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.  
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology



S. Özbek, 2019

Önceki adı: RAED Dergisi / Formerly RAED Journal  
Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.  
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology

### Sahibi / Owner

**Türkiye Romatoloji Derneği adına / On behalf of the  
Turkish Society for Rheumatology**  
Vedat Hamuryudan

### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

R. Haner Direskeneli

### Editör / Editor

#### R. Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2598-5806

### Editör Yardımcıları / Associate Editors

#### Umut Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7129-2109

#### Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

#### Nevsun İnanç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2862-0562

#### Murat Torgutalp

Charité Universitätsmedizin Benjamin Franklin Kampüsü,  
Romatoloji Departmanı, Berlin, Almanya  
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

#### Hakan Babaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları-Romatoloji Bölümü,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3728-0259

### Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) Yönetim Kurulu (2018–2020) /

### Turkish Society for Rheumatology Board of Management (2018-2020)

#### Başkan / President

Vedat Hamuryudan, İstanbul, Türkiye

#### Başkan Yardımcısı / Vice President

R. Haner Direskeneli, İstanbul, Türkiye

#### Genel Sekreter / Secretary General

İzzet Fresko, İstanbul, Türkiye

#### Sayman / Accountant

Gülen Hatemi, İstanbul, Türkiye

#### Üyeler / Members

Cemal Bes, İstanbul, Türkiye

Ali Akdoğan, Ankara, Türkiye

Süleyman Özbek, Adana, Türkiye

### Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Servet Akar, İzmir, Türkiye

Ali Akdoğan, Ankara, Türkiye

Kenan Aksu, İzmir, Türkiye

Sibel Aydın, Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçıl, İstanbul, Türkiye

Doruk Erkan, New York, ABD

Berna Göker, Ankara, Türkiye

Murat İnanç, İstanbul, Türkiye

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir, Türkiye

Gökhan Keser, İzmir, Türkiye

Sedat Kiraz, Ankara, Türkiye

Süleyman Serdar Koca, Elazığ, Türkiye

Cengiz Korkmaz, Eskişehir, Türkiye

Mehmet Akif Öztürk, Ankara, Türkiye

Salih Pay, Ankara, Türkiye

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Mehmet Tunca, İzmir, Türkiye

Koray Taşçılar - Erlangen

Murat Turgay, Ankara, Türkiye

Serdal Uğurlu, İstanbul, Türkiye

Yusuf Yazıcı, New York, ABD

-----

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

### Yönetim Yeri / Administrative Office

Esentepe Mah. Kore Şehitleri Cad. No: 35/6 Şişli 34394 İstanbul, Türkiye



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/  
Galenos Publishing House Owner and Publisher

Derya Mor  
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator  
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Fuat Hocalar  
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Gülay Akın  
Hatice Sever  
Melike Eren  
Özlem Çekil  
Pınar Akpınar  
Rabia Palazoğlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse  
Mevlûde Özlem Küçüç

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital  
Marketing Specialist  
Seher Altundemir

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25  
Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27  
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr  
Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Basım Yeri/Printing at: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114  
34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (212) 429 10 00 Sertifika No: 42419  
Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2020/December 2020  
ISSN: 2651-2653 E-ISSN: 2651-2661

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.  
International periodical journal published three times in a year.

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) yayın organı olan Ulusal Romatoloji Dergisi (önceki adı: RAED Dergisi) yılda üç kez, Türkçe ve İngilizce yayımlanan hakemli bir bilimsel dergidir (p-ISSN: 2651-2653; e-ISSN: 2651-2661). Dergi, romatoloji biliminin bütün konularında orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, tanıtım ve haberleri, yazarlara ve editöre mektupların yanı sıra romatoloji camiasını ilgilendiren duyuruları yayımlar. Bunun dışında romatoloji alanındaki yenilik ve gelişmelere yönelik toplantıların konuşma metinlerini ya da bu gelişmeleri içeren yazıları ek vererek yayımlayabilir. Derleme yazılar genellikle davetli yazı konumunda olduğundan dergiye gönderilmeden önce Editör ile iletişime geçilmesi gerekmektedir. Dergi, doğrudan gönderilen derleme türü yazıları kabul etmemektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisi **Europub**, **J-Gate** ve **Gale** veritabanında indekslenmektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisinin amacı ülkemizde romatoloji ile ilgilenen diğer disiplinlerin de katılımıyla romatoloji alanında güncel bir bilimsel tartışma zemini ve arşiv oluşturmaktır. Dergi bu birikimini, saygın bir biyomedikal periyodik olarak uluslararası bilimsel paylaşım sunmayı ve böylece romatoloji biliminin gelişmesine akademik katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlama ücreti uygulanmamaktadır. Değerlendirme ve yayın süreci boyunca hiçbir şekilde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Tüm yazılar dergi web sitesinde yer alan online makale sistemi aracılığıyla sisteme yüklenmelidir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

#### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

#### Telif Hakları

Telif Hakkı © Türkiye Romatoloji Derneği (TRD). Ulusal Romatoloji Dergisinde yayımlanan yazılar ve bütünlüğü eklerinin (şekil, tablo, resim vb) basılı ve elektronik yayın hakları Türkiye Romatoloji Derneği'ne aittir. Bu amaçla makale gönderme sırasında dergi tarafından tüm yazarlarca onaylanan "Telif Hakları Devir Mektubu" talep edilmektedir. Basım için dergiye gönderilen yazılar iade edilmez. Yayınlanan yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir. Yayınevi ve dernek yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, dergideki hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez.

Ulusal Romatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve derginin çevrimiçi (online) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe evrensel açık erişimin (open access) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtım vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) Lisansı aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden yazılı izin alınması gereklidir.

#### Materyal Sorumluluk Reddi

Ulusal Romatoloji Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

#### Yayınevi Yazışma Adresi

#### Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 621 99 25

**Faks:** +90 212 621 99 27

**E-posta:** info@galenos.com.tr



Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.

Journal of Turkish Society for Rheumatology (formerly RAED Journal), the official organ of Turkish Society for Rheumatology, is a peer-reviewed scientific journal published quarterly in Turkish or English (p-ISSN: 2651- 2653). The journal publishes original contributions in the form of experimental and clinical research articles, case reports, reviews, news, letters to the editor and authors as well as announcements related to all topics of rheumatology. Also, abstracts or full texts of scientific meetings in rheumatology can be published as supplements of the journal. The reviews are usually invited; therefore it is necessary to contact the Editor before sending them to the journal. The journal does not accept reviews which are directly submitted.

Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **Europub, J-Gate** and **Gale**.

Journal of Turkish Society for Rheumatology aims to constitute a current scientific discussion platform and archive in rheumatology with the contribution of the disciplines related to rheumatology together. The journal intends to share its experiences with the international scientific community in a prestigious way and to provide academic contribution to the development of rheumatology science.

Processing and publication are free of charge with Journal of Turkish Society for Rheumatology. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system which is available through the journal's web page.

#### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be appropriately acknowledged and cited.

#### Copyright Statement

Copyright© 2019, Turkish Society for Rheumatology. All rights reserved. All contents (including illustrations, tables and images

etc.) published in the Journal of Turkish Society for Rheumatology will become the sole property of the Society. Manuscripts sent to the journal for publishing are not returned. No payment is made to authors for their articles published in the journal. No part of this journal may be reproduced, stored or transmitted in any form or by means either mechanical or electronic, including photo copying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder beforehand, except nationally for research purpose, criticism or review. Permission requests should be addressed to the publisher. All scientific and ethical statements are the responsibility of the authors. The publisher and the Association assume no liability for any material published in the journal.

Journal of Turkish Society for Rheumatology, provided that it is cited as a resource in known standards, offers free use to contribute to the support and development of universal open access to scientific content, from copyrights related to the content it takes over from the authors and published in the online version of the journal, through the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License for all rights (unless otherwise specified in the relevant content) to use (online linking, copying, printing, reproduction and distribution in any physical environment, etc.), excluding commercial use and content change. Written permission from the publisher is required for commercial use of the content.

#### Material Disclaimer

The author(s) is (are) responsible for the articles published in the Journal of Turkish Society for Rheumatology. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

#### Publisher Corresponding Address

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-Istanbul-Turkey

**Phone:** +90 212 621 99 25 Fax: +90 212 621 99 27

**E-mail:** info@galenos.com.tr



The journal is printed on acid-free paper.

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) yayın organı olan Ulusal Romatoloji Dergisi (önceki adı: RAED Dergisi) yılda iki kez, Türkçe ve İngilizce yayımlanan hakemli bir bilimsel dergidir (p-ISSN: 2651-2653; e-ISSN: 2651-2661). Ulusal Romatoloji Dergisi, romatoloji biliminin bütün konularında orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, tanıtım ve haberleri, yazarlara ve editöre mektupların yanı sıra romatoloji camiasını ilgilendiren duyuruları yayımlar. Bunun dışında romatoloji alanındaki yenilik ve gelişmelere yönelik toplantıların konuşma metinlerini ya da bu gelişmeleri içeren yazıları ek vererek yayımlayabilir. Derleme yazılar genellikle davetli yazı konumunda olduğundan dergiye gönderilmeden önce Editör ile iletişime geçilmesi gerekmektedir. Dergi, doğrudan gönderilen derleme türü yazıları kabul etmemektedir.

Dergide yer alan bölümler aşağıda aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Klinik Araştırma
- Deneysel Çalışma
- Olgu Sunumu
- Derleme
- Editöre Mektup
- Öneri
- Yazara Mektup
- Kitap Tanıtımı
- Haberler
- Özetler

#### ETİK VE HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Ulusal Romatoloji Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Bilimsel toplantılarda sunulmuş bildirilerden hazırlanan yazılar, tamamı yayınlanmamış olmak koşuluyla dergiye gönderilebilir. Gelen yazılar Yayın Kurulu tarafından ön incelemeden geçirilir. Derginin yayın amacına uygun olmayan yazılar doğrudan reddedilebilir ya da hakem değerlendirmesine alınmadan yayın amacına ve yayın kurallarına uygun hale getirilmesi amacıyla yazara geri gönderilir. Dergi kapsamına uygun görülen yazılardan klinik araştırma, deneysel çalışma, derleme ve olgu sunumu sınıfı yazılar hakem değerlendirme (eş değerlendirme/peer review) sürecine girerler. Yayın Kurulu, hakem yorum ve önerileri doğrultusunda dergiye gönderilen yazıların yayına hazırlanması aşamalarında gerekli gördüğü düzeltme ve değişiklikleri önermeye yetkilidir. Dil birliğini

sağlamak amacıyla cümlenin bilimsel anlamını değiştirmeyen kelime değişikliklerini yapabilir. Eş değerlendirme sürecinde gerekli düzelti aşamalarını geçtikten sonra sayfa düzeni yapıp yayına hazır hale getirilen yazıların provası, son baskı onayı için ilgili (yazışmaların yapıldığı) yazara gönderilir.

#### Araştırma Etiği

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Olur alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kuruldan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunumlarında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaların, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deneysel Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deneysel Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasıyla ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak ve çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

#### Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Ulusal Romatoloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesinin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı birlik ve inisiyatiflerin, dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır. Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayımlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir Editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle tek-kör eş değerlendirme (peer review) sürecine alınır. Dergimize gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkını saklı tutar. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan denekler kullanımına yönelik incelemeler söz konusu

olabilir. Bu standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, yayımlanma sonrası aşamada saptanabilecek bu standartlarla ilgili herhangi bir uyumsuzluk durumunda da geçerlidir ve yazının yayımdan geri çekilmesini gerektirir. Yayın etiği gereği dergimiz intihal ya da duplike yayın şüphesi durumlarını rapor edecektir. Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemalarını temel alır.

#### Yazar Sorumluluğu

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdır. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır. Yazarlar; başka yazarlar, katkı sağlayıcılar ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir. Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar)ı "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır. Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çatışması (conflict of interest) veya rekabet (competing interest) alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler. Derginin Çıkar Çatışması Politikası ile ilgili ayrıntılı bilgiyi de içeren ve olası çıkar çatışması durumunda kullanılacak "Çıkar Çatışması Beyan Formu"na PDF dokümanı olarak erişilebilir. Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde Editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

#### Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarları ya da destekleyicileri ile ilgili bir çıkar veya rekabet çatışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır. Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yayınları belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında Editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler. Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda Editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

#### Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirmelidir. Gönderilen yazıların

yayımlanması için adil bir eş değerlendirme süreci sağlamalıdır. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına almalıdırlar. Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlamalıdır. Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çatışmasına olanak vermemelidir. Ulusal Romatoloji Dergisinde hakem atamasında sadece Editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

#### YAYIN POLİTİKASI

Tüm makaleler bilimsel katkıları, özgünlük ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilecektir. Yazarlar verilerinin doğruluğundan sorumludurlar. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve uygun değişiklik yapma hakkını saklı tutar. Gereğinde makale revizyon için yazara gönderilir. Daha önce herhangi bir dilde yayımlanmış makaleler dergide yayımlanmak üzere kabul edilmeyecektir. Yazarlar bir başka dergide yayımlanmak üzere olan makaleyi teslim edemez. Tüm değişiklikler, yazar ve yayıncının yazılı izin alındıktan sonra yapılacaktır. Tüm makalelerin tam metinleri derginin [www.manuscriptmodule.com/raed](http://www.manuscriptmodule.com/raed) web sitesinden indirilebilir.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

## GENEL KURALLAR

Aşağıda belirtilen özelliklerin dışında yazılarla ilgili ilkeler açısından "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts" dokümanları (www.icmje.org) esas alınmalıdır.

Dergiye gönderilecek yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır ve her biri ayrı sayfada başlayacak şekilde sunulmalıdır:

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

Sayfa 3: İngilizce Başlık (Title), Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key words)

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

Sonraki sayfa: Tablo Açıklama Yazısı ve Tablo (her tablo ayrı sayfada belirtilmelidir)

Sonraki sayfa: Şekil ve Resim Alt Yazıları ve Resim/Şekiller (her şekil ayrı sayfada belirtilmelidir)

## Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

- 1- Yazının gönderildiği kategori (klinik araştırma, deneysel çalışma, derleme, olgu sunumu vb)
- 2- Yazının başlığı (başlık 80 karakteri geçmemeli ve standart dışı kısaltmalar içermemelidir)
- 3- Yazarların ad, soyad, iletişim adresleri ve araştırmanın yapıldığı sırada çalıştıkları kurum
- 4- Yazının, dergide yayınlandığında devam sayfalarının üst tarafında görünmesi arzu edilen ve 40 karakteri geçmeyen kısaltılmış başlığı
- 5- Varsa destekleyen kurum ve kuruluşlar
- 6- Yazı daha önce sunulmuşsa, sunulduğu toplantının ayrıntıları
- 7- İletişim kurulacak yazarın haberleşme bilgileri
- 8- Eğer varsa yazının içeriğiyle ilgili maddi desteğin belirtilmesi

## Türkçe Özet

Araştırma yazılarında Amaç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerinden oluşmalı ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Derleme ve olgu bildirilerinde yapılandırılmamış özet verilmelidir. Olgu sunumlarının özeti 100 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe özet sayfasında en az 3 en fazla 6 anahtar kelime belirtilmelidir.

## İngilizce Özet

Araştırma yazılarında Objectives, Methods, Results ve Conclusion bölümlerinden oluşmalıdır ve 250 kelimeyi geçmemelidir. İngilizce Özet sayfasında en az 3 en fazla 6 İngilizce anahtar sözcük belirlenmeli, yazının İngilizce başlığı eklenmelidir.

## Temel Metin

Giriş, Hastalar/Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Kısaltmalar standart olmalı ve ilk

kullanıldığında parantez içinde açıklanmalıdır. Ölçümlerde uluslararası kabul edilmiş birimler kullanılmalıdır.

## Tablo, Şekil ve Resimler

Metinde kullanılış sırasına göre numaralandırılmalı ve gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır. Olgularda kullanılan fotoğraflarda izin alınmalı ve tanınmayı önlemek için gerekli tedbirler uygulanmalıdır. Fotoğraf ve varsa çizim kalitesine özen gösterilmelidir. Yayın Kurulu yeterli kalitede olmadığı gerekçesiyle tablo, şekil ve resimlerde düzeltme veya yenileme isteğinde bulunabilir. Şekil ve resimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan resim, şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir.

## Kaynaklar

Kaynaklar güncel ve yazı için gerekli olanlardan seçilmelidir. Yazı metninde kaynaklar parantez içinde gösterilmeli ve kullanılış sırasına göre numaralandırılmalıdır. Süreli yayın adları PubMed kurallarına uygun olarak kısaltılmalı, burada yer almayan dergilerin adlarında kısaltma kullanılmamalıdır. Bildiri özetlerinin kaynak gösterilmesinden kaçınılmalıdır. Bir dergi tarafından kabul edilmiş fakat henüz yayımlanmamış olan yazılar gerektiği şekilde belgelendirilerek kaynak olarak kullanılabilir. Kabul edilmemiş yazılar da dahil olmak üzere bunun dışındaki bilgi, yazı içinde "yayımlanmamış gözlem" olduğu belirtilerek kullanılabilir. Kaynaklar aşağıdaki örneklere göre yazılmalı ve 6 yazara kadar olan kaynaklarda yazarların tamamı sunulmalı, daha fazla yazarı olan kaynak künyeleri, ilk 3 yazar ve sonuna ve ark. (yabancı dildeki kaynakların künyelerinde et al.) kısaltması gelecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynakların doğruluğu açısından sorumluluk yazarlara aittir.

## Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

Göksedef D, Ömeroğlu NÖ, Denli Ş, Üreyen C, Sayılğan C, İpek G. Sistemik lupus eritematozuslu bir olguda aort yetmezliği nedeniyle aort kapak replasmanı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2008;39:73-5.

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. J Rheumatol 1990;17:994-1002.

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

Yurdakul S. Is there really a higher risk for infection with anti TNF-alpha agents or is there a selection bias? Lett Ed Rheumatol 1(1):e110006. doi:10.2399/ler.11.0006

Kitap bölümü örneği:

Buchanan WW, Dequeker J. History of rheumatic diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Edinburgh: Mosby; 2003:3-8.

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

- 1- Başlık sayfası
- 2- Özetler (Türkçe ve İngilizce; olgu sunumlarında en fazla 100 sözcük, diğerlerinde en fazla 250 sözcük; araştırma yazılarında yapılandırılmış)
- 3- Anahtar sözcükler (en az 3'er adet)
- 4- Temel metin (alt başlıklar)

- 5- Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
- 6- Şekil, tablo ve resimler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
- 7- Başvuru mektubu
- 8- Telif Hakkı Devir Formu (tüm yazarlar tarafından imzalanmış)
- 9- Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)



Journal of Turkish Society for Rheumatology (formerly RAED Journal), the official organ of Turkish Society for Rheumatology, is a peer-reviewed scientific journal published semiannually in Turkish or English (p-ISSN: 2651- 2653). The journal publishes original contributions in the form of experimental and clinical research articles, case reports, reviews, news, letters to the editor and authors as well as announcements related to all topics of rheumatology. Also, abstracts or full texts of scientific meetings in rheumatology can be published as supplements of the journal. The reviews are usually invited; therefore it is necessary to contact the Editor before sending them to the journal. The journal does not accept reviews which are directly submitted.

The article types in the journal are classified as below:

- Clinical Research Article
- Experimental Study
- Case Report
- Review
- Letter to the Editor
- Recommendation
- Letter to the Author
- Book Review
- News
- Abstracts

#### **ETHICS & PEER-REVIEW**

Journal of Turkish Society for Rheumatology is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Manuscripts sent to the journal for publication should not have been previously published in another journal or sent to any journal simultaneously to be published. Manuscripts prepared from papers presented at scientific meetings can be sent to the journal, provided that they are not fully published. Incoming articles are pre-examined by Editorial Board. Manuscripts that are not suitable for publication purposes may be rejected directly or sent back to the author for publication and publication rules without being evaluated by the

reviewer. Among the articles deemed appropriate for the scope of the journal, clinical research, experimental study, review and case report class articles enter the peer-review process. The Editorial Board is empowered to propose the corrections and changes it deems necessary during the preparation of the articles sent to the journal in line with the comments and suggestions of the reviewers. In order to ensure language unity, he/she can make word changes that do not change the scientific meaning of the sentence. After the necessary correction steps have passed in the peer evaluation process, the proof of the articles that are made ready for publication and the page layout is sent to the relevant author (for whom correspondence is made) for the final print approval.

#### **Research Ethics**

The author (s) should indicate in their articles that Informed Consent was received from the participating individuals in the studies conducted on people and send the approval document (s) received from the Ethics Committee or equivalent board of the institution where the study was conducted. In case reports, a document must be presented, indicating that each case is informed that their information will be used for publication. All work must have been done in accordance with the final amendments to the Helsinki Declaration. Patient information should be obtained in accordance with the Patient Rights Regulation published in the Official Gazette dated 01.08.1998 and numbered 23420. The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose, by the Universal Declaration of Animal Rights, which reports results on animals, for the Protection of Vertebrates to be Used for Experimental and Other Scientific Purposes, T.C. The Regulation of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs on the Production Areas of the Experimental Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and the Regulation on the Establishment Operation Control Procedures and Principles of the Laboratory to Experiment, the Principles of Laboratory Animal Science, by the care and use of laboratory animals. If it is available in accordance with the rules and principles contained in the relevant manuals and in the institution where the study is carried out, it should be made after approval from the Experimental Animals Ethics Committee. Ethics Committee approval must be submitted with the letter. In the articles, the information should be given about post-operative pain-relieving treatment methods used in human and animal studies.

#### **Publication Ethics and Malpractice Statement**

Journal of Turkish Society for Rheumatology undertakes to apply the publication ethics to the highest standards and to comply with the following principles of the Publication Ethics and Abuse Declaration. This declaration is prepared based on the suggestions and guidelines developed by the journal on editors of the Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Manuscripts sent to the journal for publication should not have been previously published in another journal (including papers presented at scientific meetings and published in full text) or simultaneously not sent to any journal for

publication. Manuscripts sent to the journal are taken into the peer review process by an Editor and at least two consultants (reviewers). Our journal reserves the right to examine the submitted articles at any stage in terms of plagiarism through a purposeful software. For this purpose, unauthorized quotations or fraudulent data regarding plagiarism, fraudulence (made up or manipulated in the form or research data of the table) and investigations may be subject to inappropriate human or animal subjects. Manuscripts that do not comply with these standards are not published in the journal. This rule also applies in case of any incompatibility with these standards which can be determined at the post-publishing stage and requires the withdrawal of the article from the publication. Due to publication ethics, our journal will report cases of plagiarism or duplicate publication. Our journal is based on Publication Ethics Flowcharts developed by COPE in possible situations related to malpractice or violation of publication ethics.

#### Author Responsibility

Authors should ensure the authenticity of the articles they send. They must declare that the manuscript has not been published in any language, or has been evaluated for publication. They must comply with applicable copyright contracts and laws. In our journal, copyrighted material such as tables, figures or other contributory citations is published only with valid permission and copyright approval. Authors; other authors, contributors or sources should cite appropriately and indicate relevant sources. Participating in at least three stages of research type articles (including short reports) "designing the study", "collecting data", "reviewing data", "writing the article" and "confirming the accuracy of data and analysis" must declare. The authors are responsible for disclosing a financial relationship or areas of conflict of interest or competing for interest that should be known about the study and potentially affect the findings or scientific outcome of the study. They must explicitly report all financial contributions, sponsorships or project supports to the study. The "Conflict of Interest Declaration Form", which contains detailed information about the journal's Conflict of Interest Policy and can be used in case of potential conflict of interest, is available as a PDF document. When the author detects a meaningful scientific error or non-compliance in his published article, he has an obligation to contact the Editor as quickly as possible for the purpose of withdrawing or correcting the article.

#### Reviewer Responsibilities

Reviewers evaluate incoming articles in terms of scientific content, regardless of their authors' ethnicity, gender, gender preference, nationality, religious belief, or political philosophy. For the reviewers; there should be no conflict of interest or competition regarding research, authors or promoters. Reviewer decisions must be objective. The Reviewers should indicate the related publications that have not been cited by the author. They are obliged to keep all information regarding the submitted article confidential and inform the Editor when they become aware of copyright infringement and plagiarism by the author. The reviewer should inform the Editor and ask for forgiveness from the evaluation process when he considers that the

content of a sent article is incompatible with his or her scientific field or knowledge, or when he cannot make a quick evaluation.

#### Editor Responsibilities

Editors should evaluate incoming articles in terms of scientific content, regardless of their authors' ethnicity, gender, gender preference, nationality, religious belief, or political philosophy. They must provide a fair peer-review process for the publication of the submitted articles. They must ensure that all information regarding the submitted letter is kept confidential until it is published. Editors are responsible for the content and overall quality of the publication. If necessary, they should publish a correction through the Erratum pages. The Editor should not allow any conflicts of interest or competition between authors, editors and reviewers. Only the Editor has full authority in the assignment of the reviewers in the Journal of Turkish Society for Rheumatology and is also responsible for the final decision on the publication of the articles.

#### PUBLICATION POLICY

All articles will be evaluated by the scientific committee in terms of their scientific contributions, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of their data. The journal reserves the right to change the language and appropriate changes where it deems necessary. If necessary, the article is sent to the author for revision. Articles previously published in any language will not be accepted for publication in the journal. Authors cannot submit an article that is about to be published in another journal. All changes will be made after the written permission of the author and publisher. The full text of all articles can be downloaded from the journal's website, [www.manuscriptmodule.com/raed](http://www.manuscriptmodule.com/raed).

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

#### GENERAL RULES

Apart from the features mentioned below, "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts" documents ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) should be taken as a basis.

The sections that should be included in the articles to be sent to the journal are as follows and should be presented in a way that each starts on a separate page:

Page 1: Title page

Page 2: Turkish Title, Abstract and Keywords

Page 3: Title, Abstract and Key Words in English

Page 4 and afterwards: Main Text

Next page: Resources

Next page: Table Explanation and Table (each table should be specified on a separate page)

Next page: Figure and Image Subtitles and Image / Shapes (each shape must be specified on a separate page)

#### Title Page

The title page should be considered in the following order:

- 1- The category in which the article was sent (clinical research, experimental study, review, case report, etc.)
- 2- Title of the article (the title should not exceed 80 characters and should not contain non-standard abbreviations)
- 3- Name, surname, contact addresses of the authors and the institution they work at the time of the research
- 4- The abbreviated title of the article, which is desired to appear at the top of the continuation pages when published in the journal and does not exceed 40 characters.
- 5- Supporting institutions and organizations, if any
- 6- If the article has been submitted before, details of the meeting it was presented
- 7- Communication information of the author to be contacted
- 8- Indicating the financial support regarding the content of the article, if any

#### Turkish Abstract

The research articles should consist of the Objectives, Methods, Results and Conclusion sections and should not exceed 250 words. An unstructured abstract should be provided in reviews and case reports. The abstract of case reports should not exceed 100 words. A

minimum of 3 and a maximum of 6 keywords should be specified in the Turkish abstract page.

#### English Abstract

The research articles should consist of Objectives, Methods, Results and Conclusion sections and should not exceed 250 words. At least 3, maximum of 6 English keywords should be determined in the English Abstract page, and English title of the article should be added.

#### Main Text

The introduction should consist of the Patients / Materials and Methods, Results, Discussion and References sections. Abbreviations should be standard and should be explained in parentheses when they are used first. Internationally accepted units should be used in the measurements.

#### Tables, Figures and Images

It should be numbered in the order of use in the text, and unnecessary use should be avoided. In the photographs used in the cases, permission should be obtained, and necessary measures should be applied to prevent recognition. Attention should be paid to the quality of photographs and drawings if any. Editorial Board may request correction or renewal in tables, figures and pictures on the grounds that it is not of sufficient quality. Figures and pictures must be original. In order for the pictures, figures and graphics used in another publication to be published in our journal, the necessary permissions must be obtained by the authors and before applying for an article. A copy of the document indicating that the permit has been obtained must be sent to the journal with the article.

#### References

References should be selected from the ones that are up to date and necessary for the article. References in the text should be indicated in parentheses and numbered according to the order of use. Name of the journals should be abbreviated in accordance with PubMed rules, and abbreviations should not be used in the names of journals which are not included here. Citation of proceedings should be avoided. Manuscripts accepted by a journal but not yet published can be documented as required and used as a source. Information other than this, including unaccepted articles, can be used by stating that there is "unpublished observation" in the article. References should be written according to the examples below, and all the authors should be presented in references up to 6 authors, references which have more authors should be arranged in a way that "et al." abbreviation will be placed at the end of the first three authors. The responsibility for the accuracy of the references belongs to the authors.

#### Examples

Periodical publication example in Turkish:

Göksedef D, Ömeroğlu NÖ, Denli Ş, Üreyen C, Sayılğan C, İpek G. Sistemik lupus eritematozuslu bir olguda aort yetmezliği nedeniyle aort kapak replasmanı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2008;39:73-5.

Periodical publication example in a foreign language:

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow-acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.

Example of periodical publication published in an online journal:

Yurdakul S. Is there really a higher risk for infection with anti TNF-alpha agents or is there a selection bias? *Lett Ed Rheumatol* 1(1):e110006. doi:10.2399/ler.11.0006

Example of book section:

Buchanan WW, Dequeker J. History of rheumatic diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby; 2003:3-8.

It is recommended that the prepared articles are reviewed according to the following checklist before being sent to the journal:

- 1- Title page
- 2- Abstracts (Turkish and English; maximum 100 words in case reports, maximum 250 words in others; structured in research papers)
- 3- Keywords (at least three each)
- 4- Main text (subheadings)
- 5- Resources (Compliance with ICMJE rules)
- 6- Figures, tables and pictures (numbering; subtitles; originality/permission letter)
- 7- Application letter
- 8- Copyright Transfer Form (signed by all authors)
- 9- Conflict of Interest Declaration Form (if required)

**Editörden / Editorial**

**A-XIII R. Haner Direskeneli**

**Davetli Derlemeler / Invited Reviews**

- 1 Spondiloartrit patogenezi: Genetik yatkınlıktan entezite IL-17/IL-23 enflamasyon yolu**  
The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis  
Ahmet Gül; İstanbul, Türkiye
- 4 Spondiloartrit serüveninde yeni kanıtlar ve gelecek**  
New evidence and future in the adventure of spondyloarthritis  
Bayram Farisoğulları, Ali İhsan Ertenli; Ankara, Türkiye
- 13 Spondiloartritlerin patogenezinde genetik ve pro-enflamatuvar sitokinleri yeri**  
The role of genetic and pro-inflammatory cytokines in the development of spondyloarthritis  
Bengisu Aslan, Ender Terzioğlu; Antalya, Türkiye
- 21 Aksiyal spondiloartritte Th-17 yolağı neleri değıştirdi?**  
Unmet needs in axial spondylarthritis: Focusing on Th-17 axis  
İsmail Sarı; İzmir, Türkiye
- 28 Enteseal inflammation in SpA and new treatment modalities**  
SpA'da enteziyal enflamasyon ve yeni tedavi yöntemleri  
Pamir Atagündüz; İstanbul, Turkey
- 32 Ankilozan spondilit tedavisi**  
Ankylosing spondylitis treatment  
Bayram Farisoğulları, Ömer Karadağ; Ankara, Türkiye
- 46 Psöriyatik artritte tedavi seçenekleri**  
Treatment modalities in psoriatic arthritis  
Emre Bilgin, Umut Kalyoncu; Ankara, Türkiye
- 54 Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansımaları**  
The reflection of disease progression in axial spondylarthritis to the imaging  
Servet Akar, Dilek Solmaz; İzmir, Türkiye
- 67 Spondiloartritlerde psikiyatrik komorbiditeler**  
Psychiatric comorbidities in spondyloarthritis  
Eylem Şahin Cankurtaran; Ankara, Türkiye
- 73 Romatolojide gerçek yaşam verileri**  
Real-life parameters in rheumatology  
Berkan Armağan, Levent Kılıç, Fatoş Önen, Sedat Kiraz; Ankara, İzmir, Türkiye

**Son Söz / Epilogue**

**i Dr. Vedat Hamuryudan**

Sayın Meslektaşlarım,

Dergimizin bu özel sayısında, değerli yazarlarımızın katkılarıyla, spondiloartritleri detaylı bir şekilde inceleyeceğiz. Son yıllarda SpA patogenezdaki rolleri daha iyi anlaşılabilir immün yollar ve bu yolların blokajını hedefleyen yeni tedavi seçenekleri bu alanda önemli katkılar sağlamıştır.

Novartis firmasının katkılarıyla hazırlanan bu özel sayımızda ilk olarak Prof. Dr. Ahmet Gül Romatoloji’de immüne-aracılıklı enflamatuvar hastalıklara genel bakışı özetlerken, Prof. Dr. İhsan Ertenli bu serüvündeki yeni kanıtlar ve gelecek hakkındaki bilgilerimizi tartıştı. Patogenezde etkin olan immün hücreler ve proenflamatuvar sitokinleri Prof. Dr. Ender Terzioğlu, görece yeni tanımlanan IL-17 ve IL-23 yollarının keşfinin neleri değiştirdiğini Prof. Dr. İsmail Sarı, entezal enflamasyonu Prof. Dr. Pamir Atagündüz ele aldı. Son yıllarda tedavi pratiğimizi değiştiren yeni keşiflerle şekillenen Ankilozan Spondilit tedavi seçeneklerini Prof. Dr. Ömer Karadağ, Psoriatik Artrit tedavi seçeneklerini ise Prof. Dr. Umut Kalyoncu özetledi. Prof. Dr. Servet Akar SpA’da hastalık progresyonunun görüntülemeye yansımalarını aktarırken, Doç. Dr. Eylem Şahin Cankurtaran Spondiloartritlerdeki psikiyatrik komorbiditeleri ele aldı. Son olarak Prof. Dr. Fatoş Önen ve Prof. Dr. Sedat Kiraz hocalarımız gerçek yaşam verilerinin ne anlama geldiğini, ülkemizdeki ve dünyadaki kayıt kütüğü örnekleri ile tartıştılar. Spondiloartritler konseptinde ankilozan spondilit ve psoriatik artrit A’dan Z’ye ele alacağımız bu sayımız Prof. Dr. Vedat Hamuryudan’ın son sözü ile tamamlandı.

COVID-19 pandemisinin immünolojinin önemini bir kez daha tüm bilim insanlarına hatırlattığı ve immünoloji ile romatoloji arasındaki sıkı bağı tekrar gündeme getirdiği bu günlerde sizlere sağlıklı günler diliyorum. Tüm yazarlarımıza tekrar teşekkür eder, sizlere keyifli okumalar dilerim.

**R. Haner Direskeneli**  
**Editör**

# Spondiloartrit patogenezi: Genetik yatkınlıktan entezite IL-17/IL-23 enflamasyon yolu

The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis

Ahmet Gül

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## Öz

Spondiloartritler paylaşılan patogenezi mekanizmaları ve eklem ve eklem dışı klinik bulguları olan bir grup enflamatuvar hastalıktan oluşmaktadır. Spondiloartritler Sınıf 1 HLA alelleri ile kuvvetli ilişki gösterir. HLA ve HLA dışı genetik yatkınlık faktörlerine bağlı olarak artmış IL-23 üretilmesi ve IL-23R taşıyan hücrelerin artmış duyarlılığı sonucu özellikle entez yerlerinde yoğunlaşan IL-17 ve TNF aracılı bir enflamasyon yanıtıyla klinik bulgular gelişir. Enflamasyonda önemli yer tutan IL-17 sitokininin kaynağı hem edinsel, hem de doğal immün yanıtta görev alan hücrelerdir. Entez yerlerindeki enflamasyon bulgularının yeni kemik oluşumu ile iyileşmesi eklemlerde ankiloza ve hareket kısıtlanmasına yol açar. IL-23 ve IL-17 sitokinlerini hedefleyen tedavilerin deri, barsak ve entez yerlerinde farklı etkinlik göstermesi, enflamatuvar yanıtın hastalık alt gruplarında heterojen yapıda olduğuna işaret etmektedir ve hastaların fenotiplerine göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulamaları için daha fazla bilgiye bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit, HLA-B\*27, IL-23R, entezit, IL-17A, doğal lenfoid hücre 3 (ILC3)

## Abstract

Spondyloarthritis encompasses a group of inflammatory disorders characterized by shared pathogenic mechanisms and articular and extraarticular clinical manifestations. Spondyloarthritis is strongly associated with MHC Class I HLA alleles; and both HLA and non-HLA genetic susceptibility factors are associated with increased production of IL-23, increased sensitivity of IL-23R, and IL-17 and TNF associated inflammatory response developing mainly at the enthesal sites and leading to clinical manifestations. IL-17 plays the major role in the inflammatory response and produced by cells of the adaptive and innate immunity. New bone formation develops during the repair phase of enthesitis, which results in bony ankylosis and movement restrictions. Treatments aiming IL-23 and IL-17 cytokines reveals differing efficacy results in findings affecting skin, enthesitis and intestine, which suggest a heterogeneity in the regulation of inflammatory response at the tissue level. Further data are needed to plan a phenotype-based treatment aiming precision medicine in spondyloarthritis.

**Keywords:** Spondyloarthritis, HLA-B\*27, IL-23R, enthesitis, IL-17A, innate lymphoid cell 3 (ILC3)

## Giriş

Spondiloartritler toplumda sıkça görülen enflamatuvar eklem hastalıklarının önemli bir alt grubunu oluşturur. Bu grubun prototip hastalığı olarak bilinen ankilozan spondilit ve ilişkili hastalıklarla ilgili bilgiler arttıkça, paylaşılan patogenezi mekanizmaları ile eklem ve eklem dışı klinik bulgularla, reaktif artrit, psoriasis artrit ve enflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artritleri içeren, daha kapsayıcı “spondiloartrit” ifadesi tercih edilen bir isimlendirme olmuştur.<sup>[1-3]</sup> Bu kapsamda öncelikle aksiyal eklemleri etkileyen ankilozan spondilit hastalığı aksiyal spondiloartrit olarak tanımlanırken, periferik eklem tutulumu daha ön planda olan diğer spondiloartritler de

periferik spondiloartritler olarak sınıflandırılmaktadır. Her iki grupta da genetik yatkınlık zemininde, özellikle entez yerlerinde gelişen enflamasyonun hastalık bulgularından sorumlu olduğu görülmektedir.<sup>[4-8]</sup>

## Genetik Yatkınlık

Spondiloartritler multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. Çok sayıda gendeki varyantların oluşturduğu yatkınlık zemininde, değişik çevresel faktörlerin katkısı ile hastalığa özgü enflamatuvar yanıt gelişmektedir.<sup>[4,5]</sup>

Spondiloartritlerin patogenezi, özellikle aksiyal spondiloartritlerde genetik faktörlerin katkısı %90 düzeyindedir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %50-

## İletişim / Correspondence:

Ahmet Gül, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: dr.agul001@gmail.com

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



75 gibi oldukça yüksek iken, dizigot ikizlerde bu oran %15 düzeyine inmektedir. Özellikle HLA-B\*27 pozitif olanlarda konkordans oranı artmaktadır.

Spondiloartrit grubunda paylaşılan genetik faktörler arasında sınıf 1 HLA alelleri ve IL-23R polimorfizmleri ön planda gelmektedir. HLA bölgesi spondiloartritlere genetik yatkınlığın %20-40'ından sorumludur. Genetik yatkınlık faktörleri arasında en güçlü ilişki HLA-B\*27 aleliyle olmaktadır. Özellikle aksiyal tutulumu olan hastalarda bu ilişki daha belirgindir. Bir sınıf 1 HLA aleli olması nedeniyle "artritogenik" peptidleri CD8 lenfositlere sunarak hastalığa neden olabileceği düşünülmüşse de, bu hipotezi destekleyen kanıtlar elde edilememiştir. HLA-B\*27 yavaş katlanan bir proteindir ve endoplazmik retikulum içerisinde oluşan peptidlerin antijen bağlanma oyuğuna uyumu oranında doğru katlanarak hücre yüzeyine çıkabilmektedir. HLA-B\*27 pozitif hastalarda gösterilmiş olan ERAP1 ilişkisi sayesinde, ERAP1 enziminin aktivitesine bağlı olarak oluşan peptidomun hastalık riskini belirlemede önemli katkı sağladığı anlaşılmıştır.

ERAP1 çok fonksiyonlu bir amino-peptidazdır ve endoplazmik retikulum içerisine giren hücre içi protein yıkım ürünlerini amino ucundan kırarak, HLA sınıf 1 alellerinin üzerinde sunulabilecek uygun uzunluğa getirir. Hastalıkla ilişkili ERAP1 haplotipinin enzim aktivitesini etkileyerek oluşturduğu peptidom, HLA-B\*27 molekülünün yapısını olumsuz etkilemekte ve bu durum katlanmamış protein yanıtının oluşturduğu enflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Katlanmayan HLA-B\*27 ağır zincirleri 67. pozisyondaki sistein aminoasitlerinin oluşturduğu disülfid bağı ile homodimer oluşturabilmekte ve hücre yüzeyine kadar çıkıp, doğal katil hücre reseptörleri ile etkileşebilmektedir. Hem protein katlanma sorunları, hem de ağır zincir homodimerleri artmış IL-23 salınımı ile seyreden bir enflamasyon yanıtına neden olmaktadır.<sup>[4,5]</sup>

### HLA-Dışı Genler

Spondiloartritlerde yapılan genetik çalışmalar *IL-23R* genindeki varyantların ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve psoriasis için paylaşılan ortak genetik yatkınlık faktörü olduğunu ortaya çıkartmıştır.<sup>[6,7]</sup>

HLA-B\*27 ve diğer sınıf 1 alelleri ile ilişkili artmış IL-23 salınımı yanı sıra, *IL-23R* genindeki polimorfik bölgelerin reseptör duyarlılığını artırması sonucu, öncelikle IL-23/IL-17 yolunu etkileyen bir enflamasyon meydana gelmektedir. Dolayısı ile IL-23R ilişkisi, spondiloartritlerle ilişkili enflamasyon için önemli bir kontrol noktasını oluşturmaktadır.

IL-23 özellikle miyeloid kökenli hücrelerden salgılanır ve T hücrelerinin Th17 yönüne farklılaşım stabil hale gelmesinde rol oynar. Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17A, spondiloartritlerin patogeneğinde önemli yer tutan deri ve barsak mukozası gibi bariyer bölgelerinin savunmasında görev yapar. IL-17 sitokini Th17 hücreleri dışında gamma-delta T hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC3) tarafında da üretilirler. Özellikle deri ve barsak mikrobiyotası ile etkileşim bu hücrelerin farklılaşımında ve IL-17 üretimlerinde katkı sağlar.

HLA dışı çok sayıda farklı gendeki polimorfizm de, CD8 (RUNX3, STAT3, TYK2) ve CD4 lenfositlerin (STAT3, TYK2), fibroblastların (TNIP1, TNFAIP3, TRAF3IP2) fonksiyonlarını ya da sitokinlerin ve reseptörlerinin (IL-6, IL-8, IL-1R2, TNFRSF1A) ifadelerini etkileyerek patogeneze katkıda bulunmaktadır.

### Entez Bölgeleri ve Enflamasyon

Spondiloartritlerde enflamatuvar bulgular özellikle entez yerlerinde gerçekleşmektedir.<sup>[8]</sup> Dolayısı ile eklem çevresindeki bağ, tendon ve kapsüllerin fibroz-kıkırdak bir yapı yardımıyla kemik doku ile birleşip kaynaştıkları yerdeki sinoviyo-entezal kompleksin özellikleri hastalık bulgularının gelişmesinde belirleyicidir. Entez yerlerinin kaslarla oluşan mekanik gücün kemiğe aktarıldığı ve hareketin sağlandığı bölgeler olarak maruz kaldıkları mekanik stresin hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kanlanmayan entez dokusunun bağlanma bölgesinde kemik korteksinde oluşturduğu değişiklikler enflamasyon bulgularının odak noktalarından birisini oluşturur. Genetik yatkınlığın mekanik strese karşı uyarılma eşiğinin düşük olması ve artmış enflamasyon yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PGE<sub>2</sub> aracılığı ile kemik korteksinde kanlanma artmakta ve enflamasyondan sorumlu hücrelerin bölgede toplanması sağlanmaktadır. Bölgeye gelen hücrelerde IL23/IL-17 yolunun uyarılmış olması da kemikten başlayarak osteit ve entezit olarak enflamasyon yanıtının oluşmasında ve devamında belirleyici olmaktadır.

Hayvan modellerinde entez bölgelerinde ve aort kökünde IL-23R<sup>+</sup> doğal lenfoid hücrelerin (ILC3) bulunduğu ve artmış IL-23 sentezi varlığında bu hücrelerin yardımı ile entezitin uyarılabildiği görülmüştür.<sup>[9]</sup>

### IL-17 Sitokini Kaynakları

IL-17A sitokininin üretimi öncelikle Th17 yönünde farklılaşmış CD4<sup>+</sup> hücreler ile ilişkili görülürken, bugün doğal bağışıklık hücrelerinin de artmış IL-17 salgılanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Özellikle ILC3 doğal lenfositler entez bölgelerinde IL-23R ifade



eden hücreler olarak ön plana çıkarlar.<sup>[9]</sup> Bu hücrelerin yanı sıra, gamma delta T hücreleri ve miyeloid hücreler de IL-17 salgılayabilirler. Faset eklem biyopsilerinde IL-17 salgılayan hücrelerin önemli bir kısmının nötrofiller olduğu görülmüştür.<sup>[10]</sup>

### **İyileşme Süreci ve Yeni Kemik Oluşumu**

Spondiloartritlerde enflamasyon yanıtı olduğu yer ve baskın olan yollar açısından farklılık gösterdiği gibi, iyileşme süreci açısından da değişik özellikler taşır. Kemik dokuda enflamasyon sonucu oluşan hasar, yeni kemik oluşumu ile iyileşir. Özellikle entez bölgelerinde ILC3 hücrelerinden salgılanan IL-17 ve TNF enflamasyona neden olurken, IL-22 sitokini de kemikte yeniden yapılanmaya, periost ve entezde yeni kemik oluşumuna neden olur.<sup>[9]</sup> Bunun sonucunda vertebralarda entez yerlerinde ligamanlar boyunca gelişen sindesmofitler ile kemikler arası köprüleşmeler oluşur ve ankiloza bağlı hareket kısıtlılığı gelişir.

### **Cevrimsel Tıp ve Güncel Tedaviler**

Genetik ve immünolojik çalışmalar spondiloartritlerin patogeneğinde entezit ve IL-23/IL-17 enflamasyon yolunun önemini ortaya koymakla beraber, bu grup içerisinde sınıflandırılan hastalıklar arasında da bazı farklılıklar olduğu anlaşılmıştır. Patogenezi incelendiğinde hem genetik, hem de fenotiplerdeki farklılıkların tedavi açısından da belirleyici olabileceği, bu özelliklere dikkat edilerek bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımının sağlanabileceği düşünülmektedir.<sup>[11]</sup> IL-17 spondiloartritlerin patogeneğinde enflamasyon yolunun son basamağında belirleyici olan sitokindir ve IL-17 etkisini bloke eden ilaçların tüm spektrum içerisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bununla beraber, özellikle IL-17 ve IL-23 sitokinlerini hedefleyen tedavilere yanıtta gözlenen farklılıklar patogenezdeki heterojenliğe dikkat çekmektedir.

IL-17 sitokini hedefleyen ilaçlar ile aksiyal ve periferik eklem tutulumunda ve psoriasis deri bulgularında olumlu yanıt alınmaktadır. Anti-IL-12/IL-23p40 ve anti-IL-23p19 monoklonal antikolar ile IL-23 sitokini hedefleyen ilaçlar eklem bulgularını tedavide etkili olmazken, özellikle psoriasis deri bulgularında çok etkili sonuçlar alınabilmektedir. Anti-IL-17 tedavisi ile barsak bulgularında etkili değilken, IL-23 blokajı enflamatuvar barsak hastalığında etkili olmaktadır.<sup>[11]</sup>

Miyeloid kökenli IL-23 sitokini deride doğrudan IL-17 üreten hücreler ile etkileşebilmektedir. Eklemlerde ve

entez dokularında ise IL-17 üreten hücrelerin mezenkimal dokularla etkileşimi gerekli olmaktadır. Bunun sonucunda IL-23 sitokininin bloke edilmesi, deri ve barsak bulgularını tedavide, enflamasyon yolunu daha yukarıdan engelleyerek etkili olabilmektedir. Entezit için ise, IL-23 blokajı mezenkimal hücreler ile etkileşimi engellemekte ve son basamaktaki IL-17 etkisi baskılanmadıkça eklem bulgularında etkili bir yanıt alınmamaktadır.

Sonuç olarak, patogeneze yönelik bilgilerimiz arttıkça daha etkili ve güvenli tedavilerin geliştirilmesinin ve spondiloartrit spektrumu içerisinde fenotip özelliklerine göre bireyselleştirilmiş tedavilerin yapılmasının mümkün olacağı düşünülmektedir.<sup>[12]</sup>

### **Kaynaklar**

1. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:253-61.
2. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15013.
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
4. Brown MA, Xu H, Li Z. Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 4):iv58-iv66.
5. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology* 2020;161:94-102.
6. Siebert S, McGuckin A, McInnes IB. The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:349-56.
7. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:453-66.
8. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
10. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95.
11. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:747-57.
12. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:590-9.

# Spondiloartrit serüveninde yeni kanıtlar ve gelecek

## New evidence and future in the adventure of spondyloarthritis

Bayram Farisoğulları, Ali İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Son yıllarda hem aksiyel spondiloartrit (axSpA) hem de periferik spondiloartrit (pSpA) için tedavi seçenekleri, immünopatolojik bilgilerdeki gelişmelere bağlı olarak önemli ölçüde genişlemiş ve böylece hedefli tedavilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. Son yirmi yılda spondiloartrit (SpA) tedavisinde tümör nekroz faktör inhibitörü (TNFi) geliştirilmesi ve onaylanması, daha önce etkili bir tedavinin yetersiz olduğu SpA yönetiminde devrim yaratmıştır. Son yıllarda TNFi biyobenzerleri infliximab, adalimumab ve etanercept geliştirilmiş, etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir ve bu ilaç sınıfı için maliyeti azaltmaya başlamıştır. Psöriyatik artrit (PsA) için bazı yeni ilaçlar klinik olarak geliştirilmektedir; anti-interlökin (IL)-17 reseptör antikorları brodalumabın faz 3 verileri vardır, ancak klinik program kişilerde intihar düşüncesi nedeniyle kesilmiştir. PsA tedavisi için ayrıca anti-IL17A/F antikorları bimekizumab, IL-23'ün alt birimi p19'a karşı antikorlar olan guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab ve birkaç Janus Kinaz (JAK) inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. AxSpA'da IL-23'ün anti-P40 veya anti-P19 ile hedeflenmesi, belirgin bir iyileşme göstermemiştir ve bu biyolojik ilaçların gelişmeleri bu endikasyonda kesintiye uğramıştır. Apremilast faz 3 çalışmasında birincil son noktasına ulaşamamıştır. Risankizumab ankilozan spondilite (AS) etkinliği göstermemiştir. Bimekizumab da dahil olmak üzere diğer bazı ilaçlar AS'de çalışma aşamasındadır ve etkinlik verileri şu anda açık değildir. AS'de tofacitinib'in bir faz 3 çalışması devam etmektedir (ClinicalTrials.gov NCT03502616). Son derece seçici bir JAK 1 inhibitörü olan filgotinib'in bir faz 2 çalışmasında, yakın zamanda aktif AS'li hastalarda primer son noktaya ulaşıldığı bildirilmiştir. Diğer seçici JAK 1 inhibitörü olan upadacitinib PsA ve AS'deki çalışma sonuçlarında etkili olduğu gösterilmiştir. SpA'da JAK inhibisyonunun optimal dozu ve seçiciliği henüz belirlenmemiştir. Mikrobiyomun AS'deki önemli rolünün belirlenmesi aynı zamanda aktif bir araştırma alanıdır ve AS hastalarında yerleşik mikrobiyomu hedefleyen tedaviler gelecekte olabilir. Aminopeptidaz genleri ERAP1 ve ERAP2'nin AS ile güçlü genetik birleşmesiyle, axSpA'da denemek üzere endoplazmik retikulum aminopeptidazların küçük moleküllü inhibitörlerini geliştirmek için çalışmalar da devam etmektedir. Non-radyografik axSpA (nr-axSpA) için etkili biyolojik tedaviler TNFi ile sınırlı iken çok yakın zamanda secukinumab ve ixekizumabın faz 3 çalışmalarında nr-axSpA'da etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. Şu anda nr-axSpA tedavisi için kayıtlı hiçbir JAK inhibitörü çalışması yoktur, ancak AS'deki faz 3 çalışmaları başarılı olursa nr-axSpA çalışmasının olması da muhtemeldir. Son olarak, SpA'da gelecekteki yeni tedavi hedefleri patofizyolojik bilgilerin artmasına paralel olarak mikrobiyota ve integrinler dahil olmak üzere barsak-SpA etkileşiminin hedeflenmesi, innate lenfoid hücreler,

### Abstract

In recent years, treatment options for both axial spondyloarthritis (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA) have expanded significantly due to improvements in immunopathological information, thus allowing the use of targeted therapies. The development and validation of tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) in spondyloarthritis (SpA) over the past two decades has revolutionized SpA management where previously effective treatment was inadequate. In recent years, TNFi biosimilars have been accepted for infliximab, adalimumab and etanercept, and have been shown to be effective and safe, and have begun to reduce costs for this class of drugs. Some new drugs for psoriatic arthritis (PsA) are being developed clinically. Anti-interleukin (IL)-17RA antibody brodalumab has phase 3 data, but the clinical program has been discontinued due to suicidal ideation in individuals. Studies on anti-IL17A/F antibody bimekizumab, antibodies against the subunit p19 of IL-23, guselkumab, tildrakizumab and risankizumab and several Janus Kinase (JAK) inhibitors are ongoing. Targeting IL-23 with anti-P40 or anti-P19 in axSpA did not show any significant improvement, and the development of these biological drugs was interrupted by this indication. Apremilast could not reach the primary end point in phase 3 study. Risankizumab did not show efficacy in ankylosing spondylitis (AS). Some other drugs, including Bimekizumab, are in the process of working in AS, and efficacy data are not currently available. A phase 3 study of tofacitinib in AS is ongoing (ClinicalTrials.gov NCT03502616). A phase 2 study of filgotinib, a highly selective JAK 1 inhibitor, has recently been reported to have reached the primary endpoint in patients with active AS. Upadacitinib, another selective JAK 1 inhibitor, has been shown to be effective in the study results in PsA and AS. The optimal dose and selectivity of JAK inhibition in SpA has not yet been established. Determining the important role of microbiome in AS is also an active area of research and treatments targeting the microbiome located in AS patients may be in the future. Studies are ongoing to develop small molecule inhibitors of the endoplasmic reticulum aminopeptidases to try in axSpA, with the strong genetic combination of Aminopeptidase genes ERAP1 and ERAP2 with AS. While effective biological therapies for non-radiographic axSpA (nr-axSpA) are limited to TNFi, secukinumab and ixekizumab were found to be effective and safe in nr-axSpA in phase 3 studies very recently. There are currently no registered JAK inhibitor studies for the treatment of nr-axSpA, but it is likely that there will be nr-axSpA trials if phase 3 studies in AS are successful. Finally, in parallel with the increase in pathophysiological information, future new treatment targets in SpA allow us to comment on targeting the intestinal-SpA interaction, including microbiota and integrins,

### İletişim / Correspondence:

Ali İhsan Ertenli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Öz

mukozal değişmeyen T hücreleri, innate NK T hücreleri gibi hücresel aktörler üzerine yoğunlaşabileceği yorumlarını yapmamıza izin verir. Doktor ve hastalar için tedavi hedeflerinin çoğalması ve böylece SpA tedavi spektrumunun genişlemesi heyecan vericidir. Aynı zamanda bu çeşitlilik, tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken farklılıklar ile daha kişiselleştirilmiş bir tedavi stratejisi gerektirir.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit tedavisi, spondiloartritte yeni kanıtlar, spondiloartritte yeni tedaviler, spondiloartritte gelecek tedavisi

## Giriş

### 1. Spondiloartritte Klasik Tedavi Yaklaşımı

Spondiloartrit (SpA) terimi ankilozan spondilit (AS), radyografik olmayan aksiyel SpA (nr-axSpA), farklılaşmamış spondiloartrit (USpA), reaktif artrit (ReA), psöriyazis ve enflamatuvar barsak hastalıklarına (İBH) eşlik edebilecek artrit ve spondiliti içeren bir hastalık grubunu belirtir.<sup>[1]</sup> Geçmişten günümüze SpA grubu hastalıkların tedavisinde önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Klasik olarak AS yıllarca yalnız non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavi edilen bir hastalık olmuştur. 1980'li yıllardan sonra, sülfasalazin AS tedavisinde kısmen kullanılmaya başlanmıştır. Diğer konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) ise yalnızca periferik artrit olan hastalarda kullanım alanı bulmuştur. AS'de ilk olarak TNF inhibitörü (TNFi) ilaçların etkili olduğunun gösterilmesi ve sonrasında hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla SpA grubu hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır.<sup>[2-5]</sup>

SpA'lar baskın tutulum bölgelerine bağlı olarak aksiyel SpA (axSpA) ve periferik SpA'ya (pSpA) ayrılabilir. NSAİİ'ler ve fizyoterapi gibi ilaç dışı seçenekler, axSpA ve pSpA için ilk basamak tedavilerdir. csDMARD'lar pSpA'lı hastalar için bir sonraki adım olarak önerilmektedir. csDMARD'lar pSpA'ları olanlardan sadece psoriatik artrit (PsA) çalışılmıştır ve etkinlikleri sınırlı kalmıştır. pSpA'nın aksine, axSpA'da csDMARD'ların kullanımını öneren veri henüz bulunmamaktadır. Oral ya da parenteral kortikosteroidler ve lokal uygulanan kortikosteroidler pSpA için faydalı olabilirken aksiyel hastalıkta kullanımını destekleyen kanıt yoktur. Önceki tedavilere rağmen persistan orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan SpA hastaları, TNFi kullanımı için uygun hastalardır. TNFi başlangıçta romatoid artrit (RA) için geliştirilmiş olup daha sonra AS ve nr-axSpA dahil olmak üzere bir dizi enflamatuvar hastalık için etkili olduğu ve benimsendiği gösterilmiştir. Son yirmi yılda SpA'da TNFi geliştirilmesi ve onaylanması, daha önce etkili bir tedavinin yetersiz olduğu SpA yönetiminde devrim yaratmıştır. TNFi ile hastaların normal aktiviteye ve

## Abstract

on cellular actors such as innate lymphoid cells, mucosal associated invariant T cells, innate NK T cells. It is exciting for the doctor and patients to increase the treatment goals and thus expand the SpA treatment spectrum. At the same time, this diversity requires a more personalized treatment strategy with the differences to be considered in the choice of treatment.

**Keywords:** Spondyloarthritis treatment, new evidence in spondyloarthritis, new treatments in spondyloarthritis, future treatment in spondyloarthritis

yaşam kalitesine dönmesini sağlayan remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlanabilmektedir. TNFi'nin hem pSpA hem de axSpA hastalarında önemli bir klinik etkiye sahip olduğu, geniş klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verilerinde gösterilmiştir. TNFi psöriyazis, üveit gibi ekstraartiküler semptomlar üzerinde de etkili bir tedavidir. Ancak TNFi'nin kullanımı TNFi'lerine yanıt olmaması, rezidüel hastalık aktivitesinden dolayı kısmi bir cevap olması, zamanla yanıt kaybı görülmesi, TNFi kullanımına bağlı yan etkiler, tolere edilebilirlik sorunları ve/veya eş tanılar nedeniyle sınırlı olabilir. SpA tedavisinde karşılaşılan zorluklar, diğer terapötik hedefler için kapsamlı bir araştırma başlatmıştır ve SpA için yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Son yıllarda hem axSpA hem de pSpA için tedavi seçenekleri, immünoopatolojik bilgilerdeki gelişmelere bağlı olarak önemli ölçüde genişlemiştir, böylece hedefli tedavilerin kullanılmasına olanak sağlamıştır.<sup>[6-10]</sup> Patogenezi anlamaktaki nihai hedefin daha iyi bir tedavi hedefi sağlamak olduğu göz önüne alındığında, SpA patogenezinin iyi bilinmesi tedavi seçeneklerini artıracaktır.

### 2. Patogenez

SpA patogenezi son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Çeşitli klinik görünümlere sahip bir hastalık grubu olan SpA'nın patogenezinde birkaç faktör önemlidir. Bu faktörler barsak mikrobiyomu<sup>[11]</sup>, innate lenfoid hücreler<sup>[12]</sup> ve hastalığın hedeflediği anatomik yapılarıdaki mekanik stresdir.<sup>[13]</sup> Barsak mikrobiyomu muhtemelen patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır, ancak SpA tedavisi için bağırsak mikrobiyomunun hedeflenmesi ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.<sup>[14]</sup> Hastalığın hedeflediği anatomik yapılar, axSpA için aksiyel iskelet boyunca tutulan entezler ve pSpA için periferik eklemlerdir. Hastalık patogenezinde entezit temel etkidir. Entezit ve enflamasyonu takiben iyileşme sürecinin yeni kemik yapımı şeklinde ortaya çıkması bu grup hastalığın diğer artropatilerden temel farklılığıdır. Patogenezdeki en büyük zorluk, vertebralarda ligamentlerin kartilaja bağlandıkları yer olan entezislerde, paradoksal görünebilecek iki farklı süreç olan osteoklastik ve osteoblastik süreçlerin ardışık ortaya çıkmasıdır. Osteoklastik süreçte

bazen kemik kaybı görülen enflamasyon ön planda iken, osteoblastik süreçte sindesmotiflere yol açan yeni kemik oluşumu görülür. Yeni kemik oluşumu bazen tüm vertebral sütunu sert bir bambu omurgasına dönüştürebilir. SpA patogenezinin kapsamlı bir hipotezinin hem enflamatuvar osteoklastik hem de osteoblastik süreçleri ele alması gerekmektedir.<sup>[15-18]</sup> Böylelikle yeni tedavi hedefleri daha kolay geliştirilebilir.

SpA patolojisinde majör mediatörler siklooksijenaz, TNF -alfa ve interlökin (IL)-17A'dır. Klinik çalışmalardan elde edilen gözlemlerde, bu üç sitokinin hedeflendiği spesifik tedavilerin SpA'lı hastaların önemli kısmında etkili olduğu görülmüştür. Son yıllardaki çalışmalar TNF alfa ve IL-17 sitokinlerinin SpA patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. IL-23 ve IL-6 gibi sitokinlerin en azından aksiyel hastalıkta anlamlı olmadığı gösterilmiştir.<sup>[19-23]</sup> Sitokin yollarının daha iyi bilinmesi gelecekteki tedavilerde başarıyı artırır. Genetik katkı diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi SpA'da da önemlidir. En büyük genetik katkı, insan lökosit antijeni - [human leucocyte antigen (*HLA-B27*)] genindedir, ancak HLA-B27'nin varlığı kesinlikle gerekli değildir. Ayrıca HLA dışı genler de rol oynamaktadır.<sup>[24,25]</sup>

Patogeneze yer alan önemli sitokinler ve bu sitokinlerin hedeflendiği tedaviler ile ilgili yeni gelişmeler tek tek ele alınmıştır.

### 3. Sitokinler ve Tedaviler

#### TNF inhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

RA patogenezinde TNF'nin önemli rolünün gösterilmesi ve sonrasında RA tedavisinde TNF inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla romatolojide biyolojik ilaç devri başlamıştır. Bu süreçte sürpriz bir şekilde AS'de TNFi tedavilerinin etkili olduğu görülmüştür. Bu durum ilk başlarda sürpriz olmuştur çünkü AS'li hastaların serum ve dokularında TNF düzeyi RA'ya göre oldukça düşüktür. İlk olarak infliksimab ile başlayan AS-TNF inhibitörü tedavi ilişkisi, diğer anti TNF'lerin de etkisinin gösterilmesi ve hem kısa hem de uzun dönem sonuçlarının çok iyi olmasıyla hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır ve hastalığın ilerlemesinin durdurulabileceğini göstermiştir. Global olarak AS için beş TNFi etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol önceki yıllarda onaylanmıştır. En son onay intravenöz golimumab formuna alınmıştır. Infliksimab hariç TNFi'lerinin tümü, nr-axSpA'nın tedavisinde Avrupa'da ve dünyanın başka yerlerinde onaylanmıştır. Bu sitokin inhibitörleri daha sonra PsA, İBH, psöriyaziste endikasyon almıştır.<sup>[26]</sup>

Biyobenzerler yani kalite, güvenlik ve etkinlik bakımından "orjinal" TNFi ile hemen hemen aynı olduğu gösterilen ilaçlar Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde yaygın olarak kabul görmektedir. Çoğunlukla bu ajanlar, farmakolojik eşdeğerlik ve tipik olarak RA'da olan çalışmalar temelinde onaylanır. AxSpA gibi diğer endikasyonlardaki onaylar bu kanıtlara dayanmaktadır. Bugüne kadar, çok sayıda infliksimab, adalimumab ve etanersept biyobenzerleri tanıtılmış, iyi kabul edilmiş ve etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Böylelikle maliyeti daha düşük olan biyobenzer ilaçlar sayesinde bu endikasyonda ilaç harcamaları azalmaya başlamıştır.<sup>[26,27]</sup> TNFi tedavisinde yeni gelişmeler biyobenzerlere yoğunlaşmıştır.

#### IL-17 inhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, doku analizi ve prelinik modeller, IL-23/-17 yolunun, axSpA da dahil olmak üzere SpA'nın patogenezindeki anahtar rolünü tanımlamıştır. 1993 yılında IL-17A sitokini, sonrasında da diğer aile üyeleri olan IL-17A-F keşfedilmiştir. Başlıca IL-17 kaynaklarından biri olan T helper (Th)17 hücresi, 2005 yılında keşfedilmiştir. Th17 hücresinin ve IL-17 gibi hücre ürettiği ürünlerinin psöriyazis, PsA ve axSpA patogenezinde önemli bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Th17 hücreleri dışında diğer lenfosit tipleri, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler dahil olmak üzere IL-17 üreten başka hücreler de vardır. IL-17, AS'de vertebra kemik iliğinde, özellikle CD3 T hücreleri yerine nötrofillerde ekspresyona edilir. Çeşitli çalışmalar AS'li hastalarda yüksek IL-17 ve Th17 hücreler olduğunu göstermektedir. HLA-B27'nin natural killer (NK) hücrelerle etkileşimi, IL-17 üretiminin artmasına neden olur. Bu çalışmalar IL-17 ve IL-17 üreten hücrelerin spinal enflamasyon, patolojik kemik oluşumu ve üveit, aort hastalığı ve psöriyazis gibi ilişkili durumlar dahil olmak üzere, SpA'nın çeşitli manifestasyonlarında rol oynadığını göstermektedir.<sup>[26,28]</sup>

IL-17A'yı inhibe eden iki ilaç, secukinumab ve ixekizumab, axSpA'da etkinlik göstermiştir. Secukinumab AS tedavisi için onaylanmıştır; ixekizumab da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçlar psöriyazis ve PsA tedavisi için de onaylanmıştır. Bir IL-17 A ve F inhibitörü olan bimekizumab, psoriasis ve PsA'da etkinlik göstermiştir. AxSpA'daki çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bir IL-17 reseptör inhibitörü olan brodalumab, psöriyazis için onaylanmış ve PsA'da etkinlik göstermiştir. AS'de bir çalışma planlanmıştır, ancak ilacın intihar artırma konusundaki endişelerden dolayı başlatılamamıştır.<sup>[26,29,30]</sup>

IL-17 blokajının enfeksiyöz olmayan üveitlerde sınırlı etkinliği olduğu görülmektedir. Bu gözlemler, hastalıklı dokudaki sitokin varlığının mutlaka eşit olmadığını

vurgulamaktadır. Ayrıca, hem secukinumab hem de brodalumabın Crohn hastalığını daha da kötüleştirebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle IL-17A'nın diğer hastalıklarda ve lokasyonlarda pro-enflamatuvar rolünün aksine, barsak mukozasında belki de barsak mikrobiyomunun etkileşimi yoluyla negatif bir bağışıklık düzenleyici işlev görebilir.<sup>[26]</sup>

Bu ilaçların tedavi donanımımıza eklenmesi, ilk tedavi seçiminizi genişletmek ve önceki tedavilerin etkili olmadığı ya da zamanla etkinliğini yitirdiği takdirde kullanılabilir olması nedeniyle önemlidir.

### **İnterlökin 23 İnhibitörlerinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek**

IL-23'ün pro-enflamatuvar rolü psöriyazis, PsA ve axSpA gibi hastalıkların çalışmalarında gösterilmiştir. Th17 hücrelerinin veya yerleşik lenfositlerin IL-23 uyarımı IL-17, IL-22 ve TNF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artmasına neden olur. IL-23 reseptör geninin ve AS'nin bilinen bir ilişkisi vardır. Bu nedenle IL-23'ün inhibisyonunun axSpA'nın tedavisinde faydalı etkiler sağlayabileceği, psöriyazis ve PsA'da gösterilen faydalarına benzer şekilde olacağı düşünülür. İBH'de çalışmalar devam etmektedir.<sup>[26,31]</sup>

### **Ustekinumab**

Ustekinumab, IL-23 ve IL-12'nin ortak p40 alt ünitesine karşı yönlendirilmiş bir hümanize monoklonal antikordur. Her 3 ayda bir 45 veya 90 mg dozunda psöriyazis, PsA ve ülseratif kolit tedavisi için onaylanmıştır. Ustekinumabın 90 mg'lik dozu 20 AS'li hastanın açık etiketli bir çalışmasında test edilmiştir. Hastaların %65'inde ASAS40 yanıtı alınmıştır ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enflamasyon düzelmiştir.<sup>[26,31]</sup>

### **Risankizumab**

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan ve böylece sitokini inhibe eden bir monoklonal antikordur. Psöriyazis ve PsA'nın ön çalışmalarında etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte AS'de yapılan bir faz 2 çalışması, plasebodan farklılık göstermemiştir. Bu yüzden AS'de bu ilacın daha da gelişmesine devam edilmemiştir.<sup>[26,32]</sup>

### **Tildrakizumab**

Tildrakizumab, P19 alt birimine bağlanarak IL-23'ü inhibe eder ve bir faz 2 çalışması devam etmektedir. Tildrakizumab çalışmasının sonuçları beklenmesine rağmen, IL-23'ün inhibisyonu yoluyla etki gösteren ilaçların axSpA'daki iki çalışmada başarısız olması, tildrakizumabın axSpA'da başarılı bir tedavi yolu olacağından şüphe

uyandırmaktadır. IL-17 inhibisyonunun tedavide başarı sağlayıp IL-23 inhibisyonunun başarı sağlayamaması ile ilgili olası neden, vertebradaki immün hücre popülasyonlarının IL-23'ten bağımsız IL-17 üretime olasılığıdır. Hayvan çalışmalarına dayandırılan başka bir olasılık, periferik eklemlerde ve entezislerde olan bazı enflamatuvar yolların omurgadakilerden farklı olabileceği ve bu vücut bölgelerinde farklı patolojik bulgulara yol açabileceğidir. Bu sonuçlar, ilaçları test etmek için insanlarda iyi tasarlanmış, plasebo kontrollü çalışmalar yapmanın önemini vurgulamaktadır.<sup>[26,33]</sup>

### **4. Hedefli Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar**

Fosfodiesteraz 4 (PDE-4) inhibitörü apremilast ve janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib de dahil olmak üzere spesifik pro-enflamatuvar hücre içi yolları hedefleyen birçok oral ilacın RA, PsA ve/veya psöriyaziste etkinliği kanıtlanmıştır. Diğer bir JAK inhibitörü olan barisitinib RA için onaylanmıştır. Filgotinib ve upadasitinib dahil olmak üzere diğer birçok JAK inhibitörü, RA ve PsA için geliştirilmektedir.<sup>[26]</sup>

### **Apremilast**

Fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan Apremilast, TNF ve diğer pro-enflamatuvar enflamatuvar sitokinleri azaltır. PsA ve psöriyazis tedavisi için onaylanmıştır. AS çalışmasında aktif hastalığı olan ve plasebo grupları arasında Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) düzelme açısından fark görülmemiştir (POSTURE çalışması, clinicaltrials.gov NCT01583374).<sup>[26,34]</sup>

### **Tofasitinib**

Tofasitinib, otoimmün enflamatuvar durumların tedavisi için geliştirilen ilk JAK inhibitörüdür. Molekülün tasarımına bağlı olarak, bağışıklık hücrelerini aktif hale getirebilecek çeşitli sitokinler için heterodimerik reseptörleri kontrol eden JAK1, 2 veya 3 çiftlerini ve TYK2 moleküllerini inhibe ederler. Tofasitinib tercihi olarak JAK1 ve 3'ü inhibe eder ve birkaç anahtar pro-enflamatuvar sitokinden gelen sinyalleri azaltır. Tofasitinib, RA ve PsA tedavisi için onaylanmıştır. Psöriyaziste etkili olduğu görülmesine rağmen, ilaç FDA tarafından onay alamamıştır. Tofasitinib, bir faz 2 çalışmasında 208 AS hastasında test edilmiştir. On ikinci haftadaki ASAS 20 yanıtı, sırasıyla tofasitinib 5 ve 10 mg ve plasebo kolunda %63, %67 ve %40 oranında alınmıştır. MRG ile ölçülen enflamasyonun azaldığı da gösterilmiştir. AS'de bir faz 3 çalışması halen devam etmektedir.<sup>[26,35,36]</sup>

## Filgotinib

Diğer bir JAK inhibitörü olan filgotinib, JAK1'i daha çok inhibe etmektedir. Filgotinib 263 AS hastasının olduğu faz 2 çalışmasında test edilmiştir. On ikinci haftada filgotinib 200 mg ile tedavi edilen hastaların %76'sında, plasebo ile tedavi edilenlerin %40'ında ASAS 20 yanıtı elde edilmiştir ve ASAS 40 yanıtları sırasıyla %38 ve %19 olarak bulunmuştur. Filgotinib ile MRG'de omurga ve sakroiliak eklemlerde enflamasyonun belirgin şekilde azaldığı, fonksiyon ve yaşam kalitesinde artış olduğu görülmüştür. AxSpA'yı tedavi etmek için etkili oral immünomodülatör ilaçların mevcudiyeti, parenteral ilaçları kullanmak konusunda tereddüt eden bir hasta grubunun tedavi seçeneğini genişletecektir. Ayrıca parenteral biyolojik tedavi etkinliğinde önemli bir sorun olan ilaca karşı gelişen antikorların, oral ilaçlar ile ilgili önemli bir sorun yaratmadığı da belirtilmektedir.<sup>[26,37]</sup>

## 5. Bispesifik Antikor Tedavisinde Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Biyolojik tedavilerin sağladığı güçlü sitokin sinyali blokajına rağmen, birçok hastada sadece kısmi veya geçici bir etki olmaktadır. Bu durum bazı durumlarda biyolojik maddeye karşı immünojenisiteye atfedilebilir, ancak neden altta yatan otoimmünitede farklılık ve/veya plastisite olabilir. Bununla birlikte, farklı biyolojiklerin eş zamanlı kullanımı yoluyla çoklu sitokinlerin inhibisyonu, üstün etkinlik göstermemiştir ve yan etkilerle sınırlandırılmıştır. Monoklonal antikor (mAb) teknolojisindeki ilerlemelerle birden fazla moleküler türün tek bir terapötik ilaç tarafından hedeflenmesi sağlanabilmektedir. Örneğin, ABT-122, hem IL-17 hem de TNF'ye karşı çift değişkenli bir mAb'dir. Erken evredeki PsA ve RA hastalarının küçük bir çalışmasında adalimumab ile benzer güvenlik profiline sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca metotreksat yanıtı yetersiz olan PsA'lı hastaların faz 2 çalışmasında, adalimumab ile karşılaştırıldığında ACR70 yanıtında (ADA %31,5 ve %15,3; p<0,05) ve PASI75 (%77,6 ve %57,6; p<0,05) yanıtında ABT-122 üstünlüğüne dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Buna karşılık, hem IL-17 hem de TNF'yi hedef alan bir mAb olan COVA322'nin psöriyaziste yapılan bir faz 1b/2a çalışması, güvenlik kayguları nedeniyle sonlandırılmıştır (NCT02243787, yayınlanmadı).<sup>[38]</sup>

İki biyolojik ilacı birleştiren orijinal deneyler, sinerjik kombinasyonların yeterince düşük dozları ile çalışılmadığı için eleştirilebilir. Bununla birlikte, bispesifik ve trispesifik reaktiflerin bir dezavantajı, yalnızca sabit sitokin blokaj oranlarının test edilmesine izin vermesidir. Ancak SpA'da hastalık, eş tanılar ve patogenezdaki sitokin farklılıkları göz önüne alındığında gerçekçi bir seçenek olabilir.<sup>[38]</sup>

Patogenezdaki bu gelişmelerle birlikte SpA'da yeni tedaviler güncelliğini korumaktadır. SpA'da güncel kanıtlar ve gelecek tedaviler PsA, radyografik axSpA ve nr-axSpA'ya ayrılarak tekrar gözden geçirilmiştir.

## 6. Spondiloartrit Subgruplarında Yeni Kanıtlar ve Gelecek

### Psöriyatik Artritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek

Son yıllarda PsA patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte birçok yeni biyolojik ajan ortaya çıkmıştır ve randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) etkinlikleri gösterilmiştir. IL-23 ve IL-12'nin p40 alt birimine bağlanan bir mAb olan ustekinumab, PsA'da TNFi olmayan onaylı ilk biyolojik olmuştur. İki pivotal faz 3 çalışmasında, ustekinumabın PsA'da periferik artrit, entezit, daktilit ve psöriyazis üzerindeki etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda radyografik ilerlemeyi engellediği ve daha önce TNFi'ye maruz kalan hastalarda etkinliğinin daha düşük olduğu bulunmuştur. İlaç yan etkisi konusunda TNFi ile benzerdir. PsA'da TNFi ile kafa kafaya çalışmaları yoktur. Ustekinumabın eklem üzerinde TNFi'lerine göre daha düşük ve daha yavaş yanıt verme eğilimi bulunmaktadır. Ancak deri üzerinde iyi bir etkinlik göstermesi, bu ilacın TNFi cevapsız ve geniş deri hastalığı olan PsA hastalarında iyi bir seçenek olabilmektedir.<sup>[9,39]</sup>

Küçük molekülü ilaç olan Apremilast, PsA'nın tedavisi için de onaylanmıştır. TNFi ile kafa kafaya çalışmaları olmamasına rağmen, PsA'da eklem ve deri üzerinde klinik etkinliği TNFi ile karşılaştırıldığında ılımlı görünmektedir. Daktilit ve entezit üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir ve yapısal ilerlemeye etkisi değerlendirilmemiştir. Ancak, oral uygulama ve izleme gereksinimlerinin olmayışı, daha hafif bir hastalığın tedavisi için prebiyolojik bir tedavi olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir.<sup>[9,39]</sup>

IL-17A'yı hedef alan iki mAb, psöriyazis ve PsA'da onaylanmıştır. PsA çalışmalarında, IL-17 blokajının eklem etkinliği, TNF blokajına benzerdir; oysa, deri etkinliği, TNF blokajına göre üstündür. Secukinumab, başlangıçta plak psöriyazisin tedavisi için ve sonradan ise AS ve PsA tedavisi için onaylanan anti-IL-17 sınıfındaki ilk ajandır. Secukinumab, iki önemli çalışmada artrit, entezit, daktilit, deri ve yaşam kalitesinde iyi sonuçlar göstermiştir ve TNFi naif ve TNFi dirençli hastalarda yapısal ilerlemeyi inhibe etmiştir. Başka bir anti-IL-17A olan ixekizumab çok benzer klinik ve radyografik etkinlik göstermiştir. İxekizumab PsA için onaylanmıştır. Her iki IL-17A inhibitörü, bu ilaç sınıfı mekanizmasını yansıtan, doza bağımlı hafif mantar enfeksiyonları ile

ilişkilidir.<sup>[9,40]</sup> Daha yakın zamanda, hem IL-17A hem de IL-17F arasında paylaşılan bir homolog epitopa yönelik hümanize bir mAb olan bimekizumab, psöriyazis ve PsA'da erken dönem klinik çalışmalarında ümit verici sonuçlar göstermiştir. Gerçek bispesifik antikolar da dahil olmak üzere hem IL-17A hem de F'yi nötralize eden diğer biyolojik maddeler şu anda geliştirilmektedir.<sup>[38]</sup>

Brodalumab IL-17A, IL-17F ve diğer IL-17 izoformlarının biyolojik aktivitesini inhibe eden IL-17 reseptörüne (IL-17R) karşı bir insan mAb'dir. Brodalumab, böylece spesifik sitokinlerin hedeflenmesinden çok daha geniş bir IL-17 sinyal blokajı uygular. Brodalumab, Japonya ve ABD'de psöriyazis tedavisi için lisans aldı ve kısa bir süre sonra Avrupa pazarlarında yerini alacaktır.<sup>[38]</sup>

Abatasept, artrit klinik etkinlik göstermiştir, ancak PsA hastalarında radyografik progresyonun yanı sıra diğer kas-iskelet sistemi semptomlarına daha az yarar sağlamıştır. Yine, TNFi ile karşılaştırıldığında az bir etki gösterdiği bulunmuştur.<sup>[9,39]</sup>

Son olarak, PsA için bazı yeni ilaçlar klinik olarak geliştirilmektedir. IL-17R antikorlu brodalumabın faz 3 verileri vardır, ancak klinik program kişilerde intihar düşüncesi nedeniyle kesilmiştir. Anti-IL17A/F antikorlu bimekizumab, IL-23'ün alt birimi p19'a karşı antikolar olan guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab ve birkaç JAK inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>[9]</sup>

Bu tedavilerin klinik uygulamada olup olmayacağı ve ne zaman onaylanacağı, çalışmalarla belirlenmeye devam edilecektir.

### **Radyografik Aksiyel Spondiloartritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek**

AxSpA'da ortaya çıkan yeni tedavi seçeneklerinin sayısı PsA'dan daha azdır. AS için onaylanan TNFi dışındaki tek hedefli tedavi bir anti-IL-17A monoklonal antikorlu olan secukinumabdır.<sup>[9]</sup> Aktif AS tedavisi için secukinumabın etkinliği ve güvenliği, iki faz 3 RKC'de secukinumab 150 mg için gösterilmiştir. MEASURE 1 ve 2 çalışmalarında primer son nokta olan 16. haftada ASAS 20 yanıtı, plasebo grubunda %28-29 iken secukinumab 150 mg grubunda %61 olarak bulunmuştur. MEASURE 2 çalışmasının Post-hoc analizi, 16. haftada secukinumab için 150 mg ASAS20 yanıt oranlarının TNFi naif hastalarda %68 ve önceden TNFi alanlarda %50 olduğu bulunmuştur. Belirgin bir şekilde, secukinumab tedavisi radyografilerde düşük radyografik progresyona ve MRG'de spinal enflamasyonun gerilemesine yol açmıştır.<sup>[41]</sup> Bu çalışmaların bir sonucu olarak, secukinumab, aktif AS tedavisi için geniş çapta ruhsat almıştır.

Başka bir IL-17A antagonisti olan Ixekizumabın, hem biyolojik naif hastaların plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında hem de daha önce TNF'lerine yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan hastaların plasebo/aktif kontrollü faz 3 çalışmasında aktif AS'de etkinliği gösterilmiştir.<sup>[26]</sup> Hem TNFi naif hem de TNFi dirençli hastalarda iki çalışmada, klinik belirti ve semptomların yanı sıra fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerinde etkinlik göstermiştir. Güvenlik profili, hafif mantar enfeksiyonları açısından hafif bir artış ile PsA'daki gibidir.<sup>[9]</sup> Radyografik ilerleme, TNFi ile kafa kafaya çalışmalar ve nr-axSpA'da daha fazla veri elde edildikçe bu ilacın axSpA tedavisindeki yerinin tam olarak tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Anti-IL-23 tedavileri, IL-23'ün patogenetik rolü ve psöriyazis ve PsA'da IL-23 inhibisyonunun başarılı olması izlenerek AS'de test edilmiştir.<sup>[26]</sup> IL-23'ün anti-P40 veya anti-P19 ile hedeflenmesi, axSpA'da belirgin bir iyileşme gösterememiştir ve bu biyolojik ilaçların gelişmeleri bu endikasyonda kesintiye uğramıştır.<sup>[10]</sup> Bununla birlikte, anti-IL-23 tedavisi, IL-17A inhibisyonunun aksine, IL-23 p40 inhibitörü olan ustekinumab axSpA'da faz 3 çalışmasında, IL-23 p19 inhibitörü olan risankizumab ise AS'de faz 2 çalışmasında etkinlik gösterememiştir.<sup>[26]</sup>

Apremilast faz 3 çalışmasında birincil son noktasına ulaşamamıştır. Risankizumab AS'de etkinlik göstermemiştir. Bimekizumab da dahil olmak üzere diğer bazı bileşikler AS'de çalışma aşamasındadır ve etkinlik verileri şu anda açık değildir.<sup>[9]</sup>

Küçük molekülü inhibitörler ve özellikle JAK inhibitörleri, RA, İBH ve PsA dahil olmak üzere bir dizi immün aracılı enflamatuvar hastalıklar için pazara girmektedir. Aktif AS hastalarında, oral JAK 1/3 inhibitörü olan tofasitinibin 12 haftalık bir faz 2 çalışması, MRG son noktalarının iyileştirilmesi de dahil olmak üzere, başka durumlar için bildirilen benzer güvenlik profiliyle etkinlik göstermiştir. Son derece seçici bir JAK 1 inhibitörü olan filgotinibin yakın zamanlı bir faz 2 çalışmasında, aktif AS'li hastalarda hem primer son noktaya ulaşıldığı hem de hastalarda önemli iyileşmelerin hedeflendiği sekonder son noktaya ulaşıldığı bildirilmiştir. PsA ve AS'de diğer seçici JAK 1 inhibitörü olan upadastinib (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03178487) ile gelişim planlanmaktadır. Upadastinib tedavisi ile ilgili çalışmalardan eklem üzerinde deriden ve periferik eklem üzerinde aksiyel tutulumdan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. SpA'da JAK inhibisyonunun optimal dozu ve seçiciliği ile ilgili çalışmalar sürmektedir.<sup>[26]</sup>

Mikrobiyomun AS'deki önemli rolünün belirlenmesi aynı zamanda aktif bir araştırma alanıdır ve AS hastalarında yerleşik mikrobiyomu hedefleyen tedaviler gelecekte

olabilir. AxSpA alanındaki birçok araştırmacı, intestinal disbiyozun axSpA'nın ortaya çıkışı olduğuna inanmaktadır, bu nedenle bu bölgeyi hedef alan tedaviler gelecekte tam axSpA fenotipinin gelişmesini önleme potansiyeline sahip olabilir. Aminopeptidaz genleri ERAP1 ve ERAP2'nin AS ile güçlü genetik ilişkisi nedeniyle, axSpA'da endoplazmik retikulum aminopeptidazların küçük moleküllü inhibitörlerini geliştirmek için çalışmalar da devam etmektedir.<sup>[42]</sup>

Aksiyel SpA'da etkili bulunmayan biyolojik ilaç sınıfları bulunmaktadır. RA'da etkinliğini gösterilen IL-1 inhibitörü anakinra, IL-6 reseptör inhibitörü tosilizumab, T hücresi modülatörü abatacept ve B hücresi ablatörü Rituksimab gibi birçok ilaç axSpA'da yeterli etkinlik gösterememiştir. Bu sonuçlar, eklemlerin sinoviyal dokularındaki enflamasyonun azaltılmasında etkili olan tüm immünomodülatör ajanların, özellikle omurga gibi farklı anatomik alanlarda farklı immünolojik yollar, osteit ve entesit içeren axSpA patolojisinde etkili olmayacağı noktasını güçlendirmektedir.

### **Non-radyografik Aksiyel Spondiloartritte Yeni Kanıtlar ve Gelecek**

Non-radyografik axSpA için etkili biyolojik tedaviler TNFi ile sınırlı iken çok yakın zamanda secukinumab ve ixekizumabın faz 3 çalışmalarında nr-axSpA'da etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur.<sup>[42,43]</sup>

Şu anda kayıtlı nr-axSpA tedavisi için hiçbir JAK inhibitörü çalışması yoktur, ancak AS'deki 3. faz çalışmalarının başarılı olup olmadığını takip etmesi muhtemeldir. Bununla birlikte, IL-17A inhibitörlerinin başarısından sonra JAK inhibitörlerinin AS'deki ümit verici erken faz sonuçları, bunların gelecekte nr-axSpA tedavi paradigmasına katılabileceğini düşündürmektedir.<sup>[44]</sup>

### **Sonuç**

Spondilaorrit ve ekstra-artiküler bulgularının tedavi cevabı homojen değildir. Bu durum, patofizyolojik bilgiden tedavi stratejileri geliştirmenin sınırlarını göstermektedir. Hastalığın çeşitli fenotipik sunumları altta yatan farklı enflamatuvar ve immünolojik yollara sahip olabilir. Doktor ve hastalar için tedavi hedeflerinin çoğalmasa ve böylece SpA tedavi spektrumunun genişlemesi heyecan vericidir. Aynı zamanda bu çeşitlilik, tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken farklılıklar ile daha kişiselleştirilmiş bir tedavi stratejisi gerektirir. Özellikle erken tedavi, kombinasyon tedavisi, kişiselleştirilmiş tedavi, hedefe yönelik tedavi ve sıkı kontrol gibi tedavi stratejileri SpA'da hedeflenmeli midir ve yararlı mıdır? Bu stratejileri doğrulamak için ne tür kanıtlar üretilmelidir? Ve bu stratejilerin klinik pratikte uygulanmasını önleyebilecek engeller nelerdir? Tedaviye bir anti-TNF veya bir anti-

IL17 ile başlamak daha mı iyidir? JAK inhibitörlerinin bu durumda konumu ne olabilir? Biyolojik ve/veya sentetik, DMARD kombinasyonu için bir yer var mı? Zamanlama ve tedavi dizisi (kombinasyon tedavileri dahil) nasıl olmalıdır? Bu sorular, bu ilaçların hastalığın çeşitli evrelerine ve fenotiplerine göre değerlendirilmelidir.<sup>[10]</sup>

Bir başka önemli soru ise tedavi stratejisidir: SpA hastalarının farklı alt grupları farklı tedaviler gerektirmeli mi? Aksiyel hastalık içinde AS ve nr-axSpA'nın spesifik tedavilere farklı yanıt gösterdiğine dair kanıt yoktur. Bu en iyi TNFi için kanıtlanmıştır. Aynı durum pSpA için de geçerlidir: farklı TNFi sadece PsA'da değil, aynı zamanda diğer pSpA'da da etkinlik göstermiştir. Bunun PsA için onaylanmış diğer ilaçlar için de geçerli olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. PSpA'da ek bir soru, hastaların artrit ve entesit/daktilite göre sınıflandırılması gerekliliğidir. Hayvan verilerine dayanarak, entezitin daha fazla IL-23/IL-17'ye bağımlı olabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, diğer modeller hem IL-23'ün sinovit için ilişki düzeyini hem de TNF'nin entezit için ilişki düzeyini göstermiştir. Buna göre TNF, ustekinumab ve IL-17 inhibitörü ile PsA çalışmalarında entezit/daktilite önemli iyileşmeler görülmüştür. Açık kafa kafaya verilerin yokluğunda, tedavide gruplara ayırma için güçlü bir kanıt yoktur.<sup>[9]</sup> Aksiyel ve periferik hastalığın ötesinde, ekstraartiküler bulgular SpA'da grup tedavi stratejisi için net bir temel oluşturur. Crohn hastalığında etanercept ve secukinumab için geçerli olmayan ancak mAb TNFi ve ustekinumab için olan net bir etkinlik gösterilmiştir. RKÇ ile doğrudan daha az güçlü bir şekilde desteklenmesine rağmen, mAb TNFi, üveit tedavisi için daha etkili olabilir.<sup>[9]</sup> AxSpA'da, bazı tartışmalara rağmen TNFi'nin osteoproliferasyon üzerinde kanıtlanmış bir etkisi olmadığı ancak secukinumabın prelinik verilerinden ve ilk klinik kanıtlarından önemli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, iyi tasarlanmış klinik çalışmalarda şimdi zorunlu onay gerektirir. AS'de radyografik progresyonu karşılaştıran anti-IL-17'ye karşı anti-TNF çalışması devam etmektedir.<sup>[9]</sup>

Son olarak, SpA'da gelecekteki yeni tedavi hedefleri neler olabilir? Patofizyolojik bilgi arttıkça, aynı zamanda mikrobiyota ve integrinler dahil olmak üzere barsak-SpA etkileşiminin hedeflenmesi, innate lenfoid hücreler, mukozal değişmeyen T hücreleri, innate NK T hücreleri gibi hücrel aktörler üzerine yorumlar yapmamıza izin verecektir.<sup>[10]</sup>

Sonunda tüm bu gelişmeler, bir tedavi stratejisinin etkinliği için doğru hastada doğru tedavi kullanımını vurgulamaktadır. Bu yeni ve yaklaşmakta olan tedaviler pahalı



olduğu için bunun medikoeconomik etkileri olacaktır, ancak aynı zamanda birçok potansiyel fayda da sağlayabileceği için heyecan vericidir.<sup>[10]</sup>

## Kaynaklar

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-37.
2. Dougados M, Dijkman B, Khan M, Maksymowycz W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii40-50.
3. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs* 2005;65:2111-27.
4. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
5. Sieper J, Braun J. New treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNF $\alpha$  therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 3):iii58-61.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
7. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1388-96.
8. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD011321.
9. van Mens LJJ, van de Sande MGH, Baeten DLP. New treatment paradigms in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:79-86.
10. Wendling D. New targeted therapies in spondyloarthritis: what are the limits? *Immunotherapy* 2019;11:557-60.
11. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:687-702.
12. Venken K, Elewaut D. New immune cells in spondyloarthritis: Key players or innocent bystanders? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:706-14.
13. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:703-10.
14. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:319-25.
15. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:221.
16. Baum R, Gravalles EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16.
17. Lories RJ, Schett G. Pathophysiology of new bone formation and ankylosis in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:555-67.
18. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
19. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthritis. *Mol Immunol* 2014;57:38-43.
20. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:986-1000.
21. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis—from clinical trials to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(suppl\_6):vi23-vi8.
22. Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both? *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1145-50.
23. Bridgewood C, Watad A, Cuthbert RJ, McGonagle D. Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:526-32.
24. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B\*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:797-815.
25. Chatzikiriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. Non-HLA genes in ankylosing spondylitis: what meta-analyses have shown? *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:735-9.
26. Mease P. Emerging Immunomodulatory Therapies and New Treatment Paradigms for Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:35.
27. Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC. Bioequivalence of Biosimilar Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors Compared With Their Reference Biologics: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2016;165:565-74.
28. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med* 2016;67:337-53.
29. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs* 2019;79:433-43.
30. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. *StatPearls. Treasure Island (FL)* 2020.
31. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol* 2018;201:1605-13.
32. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:1-8.
33. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy* 2018;10:1105-22.
34. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2017;77:459-72.
35. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:719-30.
36. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1987-2001.
37. Westhovens R. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i27-i33.
38. 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;77:175-87.

39. Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38:189-201.
40. Shirley M, Scott LJ. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis *Drugs* 2016;76:1135-45.
41. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
42. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis & Rheumatology* 2020.
43. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020;395:53-64.
44. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther* 2019;6:165-77.

# Spondiloartritlerin patogenezinde genetik ve pro-enflamatuvar sitokinleri yeri

The role of genetic and pro-inflammatory cytokines in the development of spondyloarthritis

Bengisu Aslan, Ender Terzioğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Öz

Seronegatif spondiloartrit; genetik olarak yatkın kişilerde kronik enflamasyonla ortaya çıkan benzer patogenezlere sahip bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunun prototipi aksiyel iskelet sistemini tutan ankilozan spondilit (AS). Klinik olarak sadece iskelet sistemi değil, entezis bölgeleri, eklem, göz, barsak, deri tutulumunda gözlenmektedir. Patogenezinde mikrobiyal disbiyozis önemli yer tutmaktadır. Mikrobiyal disbiyozisle beraber mukozal bariyer bütünlüğü bozulmakta ve enflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bariyer bütünlüğün sağlanmasında anahtar role sahip olan Tip 3 immünite de enflamasyonun oluşuma önemli katkıda bulunmakta olup bu hasta grubunda periferik kanda sayılarının arttığı saptanmıştır. Bariyer fonksiyonu sağlanmasında tek başına Tip 3 immünite etkili olmayıp IL-17 ve IL-22 de katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak; çeşitli nedenlerden dolayı aktive olan immün sistemden salınan pro-enflamatuvar sitokinler özellikle IL-17 ve IL-23'ün etkisi ile kronik enflamasyon ile giden spondilit oluşumuna neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit, tip 3 immünite, pro-enflamatuvar sitokin

## Abstract

Seronegative spondyloarthropathies are a group of disorders with similar etiopathogenesis which are seen in genetically prone individuals with chronic inflammatory symptoms. Prototype of this group of disorders is ankylosing spondylitis which involve the axial skeletal system. Clinically it does not only effect skeletal system but also entheses areas, joints, eyes, intestines and skin may get involved. Microbial dysbiosis takes an important place in etiopathogenesis. Dysbiosis cause mucosal barrier disruption therefore induces releasing of inflammatory cytokines. Th3 type immunity which plays a major role in mucosal integrity, is major factor in inflammatory process and its numbers increase in these patients. Stability of mucosal barrier function is also effected by IL-17, IL-22 along with Th3 type of immunity. As a result, activated immune system with different inducers cause chronic inflammatory reaction with inflammatory cytokines with the help of IL-17 and IL-23 thereby lead to spondylitis.

**Keywords:** Spondyloarthritis, type 3 immunity, pro-inflammatory cytokines

## Giriş

Pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-17 ve IL-23 spondiloartrit (SpA) tedavisi için önemli tedavi hedefleridir. Mukoza ve diğer vücut yüzeylerinin bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesi, invaziv patojenlere karşı savunmada IL-17 ve IL-23 yolağının ve immün sistemin aktif olması gerekmektedir.<sup>[1]</sup> Bu yolla patolojik aktivasyonun olması genetik yatkınlığı olan hastalarda kronik enflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır; örneğin, psöriatik artrit (PsA) ve ankilozan spondilit (AS). Romatolojik hastalıklarda IL-23 ve IL-17 yolağının aktif olması kemik kaybı ve patolojik yeni kemik oluşumunun eşlik ettiği farklı bir iskelet tutulumu ile ilişkilidir.

## Spondilit Oluşumunda Genetiğin Etkisi

Psoriasis hastalarında yapılan gen çalışmalarının sonucunda bu hastaların IL23R (IL-23 Reseptör) varyasyonlarını paylaştığı saptanmıştır.<sup>[1]</sup> Aynı patojenik mekanizmalar AS için de tespit edilmiştir.<sup>[2]</sup> Genetik ve epigenetik harita çalışmaları sonucunda SpA hastalık grubu ile ilgili mukozal bariyer fonksiyonlarında değişiklik olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[3]</sup> IL23R üzerindeki koruyucu allel normalde STAT3 proteinini azaltmakta ve IL-17 desteğini bozmaktadır.<sup>[4,5]</sup> HLA-B27 pozitif kişilerde hem PsA hem de AS de sakroiliit gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır. HLA-B27 üzerindeki birçok genetik lokus SpA gelişiminde etkilidir.<sup>[6]</sup> Hastalığın ilk patogenezi

## İletişim / Correspondence:

Ender Terzioğlu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



incelendiği zamanlar, HLA-B27 üzerindeki bazı gen lokuslarının direkt CD8+ T hücelere artrojenik peptidlerin sunumunu sağladığı, bunun da hastalık oluşumuna katkı sağladığı düşünülmekteydi.<sup>[7]</sup> Alternatif veriler HLA-B27 heterodimerik değil homodimerizasyonun olması HLA-B27 üzerindeki proteinlerin yanlış katlanmasına neden olmakta, bu da anormal protein cevabına neden olarak sonuçta IL-23 düzeyini artırmaktadır.<sup>[8,9]</sup> HLA-B27 homodimerizasyonu killer hücre immünglobulin benzeri reseptör 3DL2 (KIR3DL2) in afinitesini artırmaktadır. AS'li hastaların kanında ve sinoviyada IL-17 CD4+ T hüceler artmaktadır. Bu hüceler KIR3DL2 reseptörünü içermekte bu da MHC class 1 ve IL23-IL17 arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.<sup>[10]</sup>

HLA bölgelerindeki endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP)ERAP1/2 lokuslarındaki varyasyon HLA class 1 peptid düzenlenmesi için gerekli enzimleri kodlamaktadır.<sup>[2,11]</sup> Bu peptidler MHC class 1 aracılığı ile immün efektör hücelere ve IL-23 reseptörüne sunulmaktadır.<sup>[12]</sup> ERAP 1 ile ilişkili anormallikler HLA-B27 pozitif olgular ile ilişkili tespit edilmiştir.<sup>[13]</sup> Aynı zamanda T hücre farklılaşma ve gelişmesi için gerekli olan runt ilişkili transkripsiyon faktör 3 (*RUNX3*) gen lokusu da HLA üzerinde yer almaktadır.<sup>[14,15]</sup> AS ile ilişkili M1 ailesinden 3 tane çinko metallopeptidaz geni gösterildi. Bunlar; ERAP1, ERAP2 ve NPEPPS'dir (encoding puromycin-sensitive aminopeptidase).<sup>[16]</sup> Bu üç genin kodladığı proteinler HLA moleküllerinde uygun olacak uzunlukta peptidlerin düzenlenmesini sağlamaktadır.<sup>[11,17]</sup> Koruyucu ERAP1 ve ERAP2 peptidlerin yarılanma ömrünü azaltmaktadır.<sup>[13,18]</sup> ERAP1 aktivitesinin azalması HLA-B27 stabilitesinin azalması ile ilişkili saptanmıştır.<sup>[19]</sup>

HLA-B27 ile AS gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır ve HLA-B27 transgenik fareler enflamasyon, artiküler erozyonlar ve AS'deki gibi kemik proliferasyonu geliştirmektedir.<sup>[20]</sup> Aslında kemik yeniden şekillenmesi (remodeling) ile ilişkili faktörler ve HLA-B27 arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin; HLA-B27 pozitif hastalarda sklerostin ve Dickkopf-ilişkili protein 1 (DKK1) düzeyi HLA-B27 negatif kişilere göre daha düşüktür. Bu iki protein de Wnt sinyal yolağında inhibitördür. Bu yüzde HLA-B27 negatif bireyler yalnızca SpA veya üveit olup olmadıklarına bakılmaksızın sağlıklı saptanmışlardır.<sup>[21]</sup> Düşük sklerostin serum konsantrasyon düzeyi AS olan hastalarda yeni sindezmozit oluşumunda artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[22]</sup>

Ranjeny Thomas grubu spondilitli SKG fare modellerinde hücre reseptör sinyal molekülünde ZAP 70

eksikliği göstermiştir. Bu eksiklikte farelerde otoimmün hastalığa yol açan otoreaktif T hücelerin oluşumuna yol açmakta, bunu da timik eğitimi bozarak yapmaktadır.<sup>[23]</sup> ZAP70 genindeki single nükleotid polimorfizm T hücre reseptörü gamma zincirini ve aberran zeta zincirini kodlayan T hücre reseptörü sinyalindeki esansiyel bir tirozin kinazı etkilemektedir. Böylece immün yetersizliğe ve kronik otoimmün artrite yol açmaktadır. Bu mutasyon timusta T hücelerin negatif seleksiyonunu etkilemekte olup timusta T hücre sayısını azaltırken periferde negatif seleksiyonda başarısız T hücelerin sayısı artmaktadır. Bu mutasyon sonucunda anormal IL-17 üretimine ve FOX p3 Treg fonksiyonlarında bozukluğa neden olmaktadır.<sup>[23]</sup>

### Tip 3 İmmünite

Tip 3 immün cevaplar immünitenin etkili bir kolu olup IL-17 ve onunla ilişkili sitokinlerin üretimi olarak tanımlanmaktadır.<sup>[24]</sup> IL-17 salınımını artması IL-23 indüklemesi ile ilişkili olabilir fakat IL-17 gibi sitokinlerin üretimi karışıktır.<sup>[25]</sup> Genel olarak hücelerin bu sitokinleri üretimi ROR gammaT transkripsiyon faktörünün sentezlenmesine bağlıdır. Bu transkripsiyon işlemi de ILC3, konvansiyonel CD8+ T lenfositler ve CD4+ (TH17) hücelerdir. IL-17 üreten innat T hüceler; örneğin gamma delta T hüceleri, mukoza ilişkili invariant T hüceleri (MAIT) ve natural killer hüceler, IL-17 üreten miyeloid hüceler (örneğin, nötrofil ve mast hüceleri) Tip 3 immün hüceler içindedir. Tip 3 immünitenin üyeleri belirgin olarak epitel bariyer yüzeyinde bulunmaktadır. TH-17 hüceler ve ILC3'ten ağırlıklı olarak enflamatuvar barsak hastalığı patogeneğinde bahsedilmektedir.<sup>[26]</sup> Tip 3 immünite bariyer bütünlüğünün sağlanmasında anahtar role sahiptir.<sup>[27,28]</sup> Bu rolü yerine getirmesinde IL-17 ve IL-22 önemlidir. Bu sitokinler epitelyal proliferasyonu ve sıkı bağlantıların formasyonunu desteklemektedir.<sup>[29,30]</sup> Tip 3 immün sistem hüceleri SpA patogeneğinde de yer almaktadır.<sup>[31]</sup> SpA tanılı hastaların kanlarında ILC3, TH-17 ve gamma-delta T hüceleri artmaktadır.<sup>[31]</sup> Çalışmalarda AS'li hastaların eklemlerinde ve aksiyel iskelette IL-17 saptanmıştır. Aksiyel iskelet ligamentlerinde doku rezistan ILC3, ILC3'lerin IL-23'e yanıt olarak ürettiği IL-17 tespit edilmiştir.<sup>[31]</sup> Periferik eklemlerden alınan sinovyal sıvıda MAIT, TH-17 ve ILC3 hüceleri bol miktarda bulunmuştur.<sup>[25]</sup>

## Spondilit Oluşumu ve Mikrobiyal Disbiyozis ile ilişkisi

Barsak mikrobiyatasındaki dengesizlik sonucu barsak bariyer bütünlüğü bozulmakta mikrobiyata lamina propria invazyonu gerçekleşmektedir. Bu invazyon toll benzeri reseptör ve NF-kb yolak aktivasyonuna neden olmaktadır. Takiben enflamatuvar yanıt çeşitli pro-enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır.<sup>[32,33]</sup> Yetersiz barsak bariyer fonksiyonu patojen mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırmakta bu durumda doğal immünite hücrelerinin aktivasyonuna yabancı antijenlerin sunulmasına ve en son olarak yatkın olan kişilerde patolojik yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Barsak bariyer bütünlüğü bozulduğu zaman tipik olarak dentritik hücreler, makrofajlar, invariant NK hücreler, Th-1 ve Th-17 CD4 T hücrelerinin barsakta birikimi gözlenmektedir.<sup>[34]</sup>

Th-17, barsak immün regülasyonunda ve bakteriyel, fungal enfeksiyonlara karşı barsak mukozasını korumakta rol almaktadır. Aynı zamanda birçok otoimmün hastalığın gelişmesinde de etkilidir. TGF-beta ve pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta ve IL-6, IL-23 reseptörüne ekspresyonunu artırmakta bu koşullarda naif T hücrelerden Th-17 dönüşümünü uyarmaktadır. Patojenik Th-17 üretimi için IL-23 sentezi gerekmektedir. IL-23 sentezi de innat immün hücreler olan makrofaj ve dendritik hücreleri tarafından gerçekleşmektedir.

Th-17 hücrelerinin hepsi aynı değildir. Özellikle barsakta lamina propria'da yer alan Th-17 hücreler kararsızdır. Enflamasyonun rezolüsyonu sırasında CD4+ T hücreler IL-17 salınımını durdurmaktadır. Ayrıca iki çalışmada Th-17 hücrelerin Treg hücrelere dönüşümü IL 10, FOXP3 veya ikisinde ekspresyonu ile olmaktadır.<sup>[35,36]</sup> Mikrobiyal antijenlerin antijen sunan hücreler ile birleşimi için Th-17 hücrelerin Treg hücrelere dönüşümü gereklidir.<sup>[36]</sup> Örneğin; TGF-beta Th-17'nin stabil olmasını desteklemektedir.<sup>[37]</sup>

Th-17 hücreleri ROR gammaT'nin indüklediği sitokinler TGF-b, IL-6, IL-1 kombinasyonu ile farklılaşmaktadır. IL-23 Th-17 hücrelerinin stabilizasyonunu sağlamaktadır. IL-23'e maruz kalınca anti-enflamatuvar sitokin olan IL 10'un konsantrasyonu azalmakta, bu da patojenik Th-17 hücre gelişimini sağlamaktadır. Th-17 hücreleri tarafından üretilen GM-CSF, ROR gammaT tarafından aktive edilmektedir.

### IL-17 ve IL-23'ün Spondilit Oluşumuna Etkisi

Sağlıklı kişilere göre AS'li hastaların kanlarında Th-17 hücreleri, Th-22 hücreleri ve gamma-delta

hücrelerinin sayısında artış; IL-17 ve IL-23 serum konsantrasyonlarında yükseklik saptanmıştır.<sup>[18]</sup> PsA'lı hastaların sinoviyal dokuları IL-23 ve IL-17 sentezleyen hücreler içermektedir.<sup>[11]</sup> Hayvan deneylerinde IL-23'ün aşırı ekspresyonunun entezit oluşumu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>[26]</sup> IL-17 sentezleyen hücreler AS'li hastaların faset eklemlerinde bulunmaktadır.<sup>[38]</sup> ILCs'de (innat lenfoid hücre) entezyal dokularda bulunmaktadır.

IL-23 heterodimerik bir sitokin olup p40 ve p19 olarak 2 alt birimi vardır. Bu sitokin aktif miyeloid hücreler, predominant dentritik hücreler (DC) ve monosit veya makrofaj hücreleri tarafından sentezlenmektedir. IL-17 ise T hücreleri, natural killer hücreleri ve innat lenfoid hücreler (ILCs) tarafından sentezlenmektedir.<sup>[39,40]</sup> Bakterilerin ürettiği lipopolisakkaritler veya tehlike ilişkili (danger associated) moleküler patern miyeloid hücrelerin üzerindeki reseptörler tarafından algılanmakta ve IL-23 üretimi indüklemektedir.<sup>[40]</sup> IL-23; IL-1β, IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ile beraber T hücre ve miyeloid hücre arasındaki iletişimde kritik bir öneme sahiptir. Böylece IL-23 aktif T hücrelerini T helper 17'ye (Th-17) dönüşümü sağlamaktadır.<sup>[41]</sup> IL-23 ayrıca Th-17 fenotipini stabilize etmekte ve bu hücrelerin pro-enflamatuvar potansiyelini artırmaktadır.<sup>[42,43]</sup> IL-17A'nın bugüne kadar en iyi tanımlanmış kaynağı Th-17'dir. IL-17A pro-enflamatuvar efektör bir sitokin olup fizyolojik olarak örneğin deri ve barsak gibi dokuların epitelyal bariyer dengesinden ve immün cevabından sorumludur.<sup>[44]</sup> Th-17 hücreleri IL-17A'nın önemli bir kaynağını oluşturmasına rağmen; IL-23 reseptörü (IL-23R) taşıyan diğer immün hücreler de aktive oldukları zaman IL-17A üretmektedirler. Bu hücreler grup 3 ILCs, gamma-delta T hücreler ve CD8+ T hücrelerdir.<sup>[45,46]</sup> IL-23 sadece IL-17A üretmemekte aynı zamanda IL-21, IL-22, IL-17F gibi diğer sitokinlerin aktivasyonunu tetiklemektedir.<sup>[47]</sup> Bu sitokinler epitelyal yanıtları, lenfosit proliferasyonunu ve enflamasyonun artmasını sağlamaktadır.<sup>[47]</sup>

IL-23 patolojik Th-17 üretiminden sorumludur. Bu patojenik Th-17 hücrelerinin asıl düzenleyicisi ROR gammaT'dir ve IL-17A, IL-17F, IL-22, GM-CSF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlamakta olup otokrin IL-21 üretimini desteklemektedir.<sup>[48,49]</sup> Ayrıca bu hücreler kemokin CCL20 ye cevap olarak enflamasyon bölgelerine doğru göç etmelerini sağlayan reseptör 6 (CCR6) ekspresyon etmektedir.<sup>[50,51]</sup>

IL-23R yapıcı olarak Janus kinaz 2 (JAK2) ile ilişkilidir ve IL-12R beta 1 tirozin kinaz 2 (tyk2) ile etkileşim

içindedir.<sup>[52]</sup> IL-23R ligand ile birleştiği zaman STAT3 fosforilasyonu olur ve reseptör aktifleşir.<sup>[52]</sup> Aktive STAT3 homodimerizasyonu nükleusa doğru translokasyona neden olur, transkripsiyon faktörü ROR gammaT sentezi indüklenir. Bu transkripsiyon faktörü de transkripsiyonu aktive eder (Örneğin IL-17A, IL-17F, IL-22, Csf2). Ek olarak pro-enflamatuvar sitokinler Th-17'yi tanıyacak belirteçler kullanır ve CCR6-CCL20 etkileşimi ile IL-23 yolağı aktifleşir. İlginç olarak bu şekilde IL-23 yolağında pozitif geri besleme sağlanmış olur.<sup>[53,54]</sup>

IL-17 ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-D, IL-E ve IL-17F olmak üzere altı üye içermektedir. Bu 6 üye içinden en iyi bilinen IL-17A'dır. IL-17A CD8+ T hücreler, gamma-delta T hücreleri ve natural killer hücreler ve mukoza ilişkili invariant T hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-17A yolağının aktif olması fibroblast, epitel hücreleri ve sinovya hücrelerini etkilemekte sonuç olarak pro-enflamatuvar sitokin gen transkripsiyonunu, T hücrelerinin ortama gelmesini, miyeloid hücrelerin ortama gelmesini sağlayan sitokinleri ve nötrofil granülosit ortama gelmesini sağlayan kemokinlerin üretimini sağlamaktadır.<sup>[55-58]</sup> Ek olarak IL-17A; T hücrelerinde makrofajlarda ve stromal hücrelerde G-CSF ve GM-CSF üretimini artırarak granülopoezisi uyarılmaktadır. IL-17A ayrıca IL-17 reseptör taşıyan hücrelerle beraber anti-mikrobiyal peptidler olan defensin ve S100 proteinini üretimini düzenlemektedir.<sup>[35]</sup> IL-17A spesifik patojenlere karşı host defansta ve enflamasyonda önemli rol oynamasına rağmen bu yolağın aşırı aktif olması otoimmünite ve kronik enflamatuvar hastalıkların oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda enflamatuvar artritlerde IL-17A hedef hücrelerden matriks metalloproteinaz (MMP) (MMP1, MMP9, MMP13) üretimini indüklemekte, bu enzimlerde eklemin içinde ekstraselüler matriks bozulmasını sağlamaktadır.<sup>[59,60]</sup> Ayrıca IL-17 A osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu up-regülasyonunu sağlayarak osteoklast aktivasyonuna ve kemik destrüksiyonuna kılavuzluk etmektedir.<sup>[61]</sup> Anjiyogenezis, kan akımının artmasını destekleyerek enflamatuvar hücrelerin inflame ekleme kolayca ulaşmasını sağlamaktadır.<sup>[62,63]</sup>

Çalışmalar gösteriyor ki; IL-17 A, TNF ile sinerjistik etki göstermekte olup pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır. Bu sitokinlere örnek olarak IL-6, IL-8 ve CCL20 verilebilir.<sup>[6,64,65]</sup> Bu sinerji granülopoezisi artırmakta ve GM-CSF ve G-CSF düzeyinin artmasını indüklemektedir.<sup>[64]</sup> Fare modellerinde IL-17 ve TNF'nin aşırı ekspresyonu sinovyal dokularda ekleme artmış enflamasyona ve

kartilaj erozyonuna neden olmaktadır. Bu süreçte S100 A8 protein üretiminin artması, IL-1 $\beta$  ve MMP artması ilişkili saptanmıştır.<sup>[65]</sup> Ek olarak bu iki sitokinin sinerjistik etkisi diğer pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta ve IFN-gamma üzerinde de gösterilmiştir. IL-17 A ve IL-1 $\beta$  kombinasyonu IL-6 düzeyini artırmaktadır ve fibroblast benzeri sinoviyositlerden CCL20 üretimini artırmaktadır.<sup>[66]</sup> Fare deneylerinde IL-17A ve IL-1beta blokajı kartilaj degradasyonunu ve kemik destrüksiyonunu azaltmakta ve kırık dokusunda IL-1 beta, IL-6, IFN gamma, RANKL ve MMP ekspresyonunu azaltmaktadır.<sup>[67]</sup> IL-17A ve IFN-gamma sinerjistik etkisi keratinositler tarafından IL-6 ve IL-8 üretimini artırmakta ve interselüler adezyon 1 (ICAM1) ekspresyonunu artırmaktadır. ICAM 1 T hücreleri yüzeyinde yer alan lökosit adezyon glikoprotein LFA-1 alfa (LFA-1 $\alpha$ ) için bir ligand olup T hücrelerinin keratinosite adezyonunu sağlamaktadır.<sup>[68]</sup> Bu mekanizma, psöriyazis gibi deri hastalıklarında enflamasyonun artmasına yol açmaktadır.

IL-17A ve IL-17F arasındaki sinerjistik etki hala net olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen alta yatan sinerjistik etki IL-17 A'nın mRNA transkripsiyonunu stabilize etmesi ile ilişkili olabilir. IL-17A ve TNF sinerjistik etkisi IL-8 protein ve gen ekspresyonunu artırmakta IL-17A ile indüklenen IL-8 mRNA'nın yarılanma süresinin uzamasının sonucu olduğu gösterilmiştir. IL-17A'nın indüklediği mRNA stabilizasyonu MAPK bağımlı yoldur. IL-17'nin indüklediği stabilizasyonda ACT1'in rolü çok önemlidir. Diğer mRNA transkriptleri olan MIP 2 ve CSF2 yarı ömürleri IL-17A'nın indüklemesi ile beraber uzamaktadır. MIP 2 ve CSF2 GM-CSF'yi kodlamaktadır.

Doku yerleşik bellek (tissue resident memory) T hücreleri (TRM) periferik kana ve lenf noduna geçmez. İlk olarak fare deneylerinde TRM hücreleri bariyeri olan dokularda yer almaktadır. Örneğin deri, akciğer, barsak, karaciğer, genital traktus ve bu hücreleri IL-17A ekspres potansiyeli mevcuttur.<sup>[69-71]</sup> Karakteristik olarak CD69, CD103 yüzeyinde eksprese etmektedir. TRM hücreleri aktive olduktan sonra dokuda kalmaya devam etmektedir. RUNX3 transkripsiyon faktörü TRM düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. RUNX3 ile ilgili patolojiler spondilit patogeneğinde önemli bir yere sahiptir.

### Spondilitlerin Kemik Dokusu Üzerine Etkisi

PsA ve AS gibi hastalıkların kemik ve mikroçevresinde önemli bir etkileşim vardır.<sup>[72]</sup> Her iki hastalıkta da IL-17 - IL-23 yolağında güçlü bir aktivasyon kanıtlanmıştır ve kemikteki değişiklikler bu yolların spesifik ve kombine

etkileşimleri sonucunda oluşmaktadır. Benzer diğer enflamatuvar hastalıklar olan romatoid artrit ve Crohn hastalığında da bu iki hastalıkta olduğu gibi erken sistemik kemik kaybı mevcuttur. PsA ve AS'li hastalarda uzun kemiklerde ve vertebralarda hem trabekuler hem kortikal kemikte kayıp, osteopeni ve/veya osteoporoz gelişmektedir.<sup>[73,74]</sup> AS ve PsA artmış kırık riski mevcuttur.<sup>[75]</sup> Her iki hastalıkta spesifik anatomik bölgelerden başlamakta olup enteziyal enflamasyon yeni kemik oluşumu ile yakından ilişkilidir.<sup>[76,77]</sup> Yeni oluşan kemik, tendon ve ligamentlere bitişik olan periost alanlarından kaynaklanmaktadır. Bu süreç sadece kemik remodellingi ile ilişkili değil, aynı zamanda travmaya yanıt ile de ilişkilidir. Mekanik olarak her iki hastalıkta da aksiyel ve periferik iskelette yeni kemik oluşumu gözlenmektedir. Paradoksik olarak IL-23 - IL-17 indirekt olarak entezis bölgelerinde bu süreci desteklemekte ve her iki sitokin de enteziyal enflamasyonunun genişlemesini sağlamakta; böylece abartılı kemik yapımına neden olmaktadır. O yüzden bu yolak hem sistemik katabolizma hemde lokalize anabolik kemik değişikliklerinden sorumludur.

Reseptör aktivatör nükleer faktör-KB ligandı (RANKL, TNFSF11) T hücreleri tarafından aktive edilmekte olup bu immün aktivasyon kemik rezorbsiyonunda artışa yol açmaktadır.<sup>[78,79]</sup> Ayrıca RANKL ekspresyonu yerleşmiş olan mezenkimal hücreleri indüklemekte, bu mezenkimal hücreler de enflamasyonda anahtar rol oynayan IL-1 beta, TNF, IL-6 gibi sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır.

Mekanik olarak IL-17 osteoblastlar üzerindeki RANKL sentezini indüklemekte osteoklast farklılaşmasını desteklemektedir. IL-17 RANKL bağımlı olarak osteoklast farklılaşmasını desteklemekte ek olarak osteoprotegerin (OPG, TNFRSF11B) IL-17 aracılı osteoklastoegenezisi bloke etmesi ile desteklenmiştir.

IL-17 direkt olarak osteoklastları aktive etmekte olup aynı zamanda stroma hücrelerinden ve makrofajlardan pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemekte ve bu sitokinlerin fonksiyonu da IL-17A'nın osteoklastogenezis üzerindeki etkisini artırmaktadır.<sup>[80,81]</sup> Aynı zamanda IL-17 mezenkimal kök hücrelerin osteoblasta dönüşmesini indüklemekte ve TNF etkisini artırmaktadır.<sup>[82]</sup> Bu iki sitokin ekstraselüler matriks mineralizasyonunu sağlayarak mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü sağlamaktadır. Alkalen fosfataz (ALP) mezenkimal kök hücrelerden salgılanan bir enzim olup kemik mineralizasyonu için gereklidir. ALP düzeyi TNF ve IL-17 varlığında artarken mezenkimal kök hücrelerden RANKL ekspresyonu azalmaktadır.<sup>[83]</sup>

IL-23 indirekt olarak osteoklast oluşumunda etkili olmakla beraber bunu da Th-17'lerden IL-17A sentezini artırarak sağlamaktadır.<sup>[82,84]</sup> Ek olarak, IL-23 Th-17 hücreleri tarafından uyarılan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) üretimini indüklemektedir. GM-CSF çok iyi bilinen bir osteoklast farklılaşma inhibitörüdür. Bu indükleme kemik rezorbsiyonunun kısıtlı olmasını sağlamaktadır.<sup>[85]</sup>

## Kaynaklar

1. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009;129:355-8.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium, Burton PR, Clayton DG, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
3. Farh KKH, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015;518:337-43.
4. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:9560-5.
5. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011;6:e17160.
6. Winchester R, Giles J, Jadon D, Haroon M, McHugh N, FitzGerald O. Implications of the diversity of class I HLA associations in psoriatic arthritis. *Clin Immunol* 2016;172:29-33.
7. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8+ T cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest* 2000;106:47-53.
8. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633-43.
9. 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.
10. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011;186:2672-80.
11. Saric T, Chang SC, Hattori A, et al. An IFN-γ-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol* 2002;3:1169-76.
12. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730-8.
13. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43:761-7.

14. Woolf E, Xiao C, Fainaru O, et al. Runx3 and Runx1 are required for CD8 T cell development during thymopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7731-6.
15. Shan Q, Zeng Z, Xing S, et al. The transcription factor Runx3 guards cytotoxic CD8+ effector T cells against deviation towards follicular helper T cell lineage. *Nat Immunol* 2017;18:931-9.
16. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, Reveille JD, Sims AM, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.
17. Saveanu L, Carroll O, Lindo V, et al. Concerted peptide trimming by human ERAP1 and ERAP2 aminopeptidase complexes in the endoplasmic reticulum. *Nat Immunol* 2005;6:689-97.
18. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7745-50.
19. Garcia-Medel N, Sanz-Bravo A, Van Nguyen D, et al. Functional interaction of the ankylosing spondylitis-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 polymorphism and HLA B27 in vivo. *Mol Cell Proteomics* 2012;11:1416-29.
20. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA- B27/human  $\beta 2$ -microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3210-9.
21. Aschermann S, Englbrecht M, Bergua A, et al. Presence of HLA- B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway. *Joint Bone Spine* 2016;83:43-6.
22. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3257-62.
23. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003;426:454-60.
24. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:626-35.
25. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2124-32.
26. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:379-89.
27. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e196.
28. Uhlig HH, Powrie F. Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2018;36:755-81.
29. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 2009;206:1465-72.
30. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity* 2015;43:727-38.
31. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, et al. Brief report: group 3 innate lymphoid cells in human enthesis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1816-22.
32. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4 lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-70.
33. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:3-10.
34. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol* 2008;1:364-71.
35. Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, et al. Mucosal immunology. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR $\gamma$ + regulatory T cells. *Science* 2015;349:993-7.
36. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, et al. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ + T cells. *Science* 2015;349:989-93.
37. Gagliani N, Vesely MCA, Iseppon A, et al. TH17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature* 2015;523:221-5.
38. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondylarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95.
39. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14:585-600.
40. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715-25.
41. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744-8.
42. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013;496:513-7.
43. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)1 cells in the absence of TGF- $\beta$  signalling. *Nature* 2010;467:967-71.
44. Song X, He X, Li X, Qian Y. The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity. *Cell Mol Immunol* 2016;13:418-31.
45. Montaldo E, Juelke K, Romagnani C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): Origin, differentiation, and plasticity in humans and mice. *Eur J Immunol* 2015;45:2171-82.
46. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof PC. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol* 2014;23:799-803.
47. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol* 2018;48:220-9.
48. Wei L, Laurence A, Elias KM, O'Shea JJ. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem* 2007;282:34605-10.



49. Lee Y, Awasthi A, Yosef N, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012;13:991-9.
50. Paulissen SM, van Hamburg JP, Dankers W, Lubberts E. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2015;74:43-53.
51. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al. Preferential recruitment of CCR6- expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 2007;204:2803-12.
52. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002;168:5699-708.
53. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008;9:641-9.
54. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010;467:967-71.
55. Kao CY, Huang F, Chen Y, et al. Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK- independent but MEK/NF-kB-dependent signaling pathway. *J Immunol* 2005;175:6676-85.
56. Shahrara S, Pickens SR, Mandelin AM, et al. IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction. *J Immunol* 2010;184:4479-87.
57. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995;155:5483-6.
58. Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol* 2007;179:4135-41.
59. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2000;12:1092-9.
60. Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3239-47.
61. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
62. Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, Kolls JK, Pope RM, Shahrara S. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2010;184:3233-41.
63. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, et al. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLOS One* 2010;5:e12516.
64. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis, ML, Sorrentino R. CD8+ T cell autoreactivity to an HLAB27- restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest* 2000;106:47-53.
65. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA- B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633-43.
66. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast- like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009;36:2397-402.
67. Zhang Y, Ren G, Guo M, et al. Synergistic effects of interleukin-1β and interleukin-17A antibodies on collagen- induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol* 2013;15:199-205.
68. Teunissen MBM, Bos JD, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA. Interleukin-17 and interferon-γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645-9.
69. Sathaliyawala T, Kubota M, Yudanin N, et al. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue- resident memory T cell subsets. *Immunity* 2013;38:187-97.
70. Iijima N, Iwasaki A. Tissue instruction for migration and retention of TRM cells. *Trends Immunol* 2015;36:556-64.
71. Masopust D, Vezyz V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science* 2001;291:2413-7.
72. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1572-85.
73. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and qualitative changes of bone in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *J Bone Miner Res* 2015;30:1775-83.
74. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992;35:1062-7.
75. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117-21.
76. Neerinx B, Lories R. Mechanisms, impact and prevention of pathological bone regeneration in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:287-92.
77. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:660-6.
78. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-8.
79. Schett G. Review: immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity* 2008;41:224-9.
80. Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha- induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a “fine-tuning cytokine” in inflammation processes. *Arthritis Rheum* 2001;44:2176-84.
81. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
82. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti- IL-23 antibody attenuates collagen- induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R96.

83. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol* 2014;5:425.
84. Li X, Kim KW, Cho ML, et al. IL-23 induces receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF- $\kappa$ B signal pathways. *Immunol Lett* 2010;127:100-7.
85. QuinnJM, Sims NA, Saleh H, et al. IL-23 inhibits osteoclastogenesis indirectly through lymphocytes and is required for the maintenance of bone mass in mice. *J Immunol* 2008;181:5720-9.

# Aksiyal spondiloartritte Th-17 yolağı neleri değiştirdi?

Unmet needs in axial spondylarthritis: Focusing on Th-17 axis

İsmail Sarı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## Öz

Bu yazıda nispeten yakın dönemde tanımlanmış olan Th-17 yolağının spondiloartritler (SpA) ile ilişkisi gözden geçirilmiştir. SpA grubu içerisinde ağırlıklı olarak aksiyal SpA alınmış, patogenezi ve tedavisi IL-17 merkezli olarak değerlendirilmiştir. Özellikle tümör nekrozis faktör inhibitörleri ile olan SpA'da karşılanmamış ihtiyaçlar başlıca odak noktası olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, interlökin-17, spondiloartrit, TNF-alfa

## Abstract

In recent years, cytokines related to Th-17 axis have become a focus of attention in the field of rheumatology, as they have been implicated as potential therapeutic targets in spondyloarthritis (SpA). Herein, we briefly discussed the significance of Th-17 axis in axial SpA (akSpA). We mainly focused IL-17 and tried to summarize new advances in the pathogenesis and treatment akSpA.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, interleukin-17, spondylarthritis, TNF-alpha

## Giriş

### Spondiloartropati Konsepti

Spondiloartritler (SpA) ortak özellikleri bakımından bir arada gruplandırılmış farklı hastalıklardan oluşmaktadır. SpA grubu içerisinde ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), enteropatik artrit, reaktif artrit ve tanımlanamamış SpA gibi hastalıklar yer almaktadır. AS hastalığı SpA grubu hastalıkların klasik formu ve en sık görülen tipidir.<sup>[1]</sup>

SpA grubu hastalıkların prevalansı çalışılan toplumlara göre değişmektedir. Çalışmalara göre bu oran %0,5-%2 arasına değişmektedir. Klinik olarak çeşitli bulgular görülse de omurga tutulumu, dolayısıyla enflamatuvar tipte bel ağrısının varlığı bu grup hastalıkların en önemli bulgusudur. Öte yandan, özellikle alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan asimetrik oligoartrit, entezit, daktilit, üveit, enflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis gibi omurga dışı bulguların varlığı, HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkileri ve ailesel özellik göstermeleri de bu grubu oluşturan hastalıkların diğer ortak özellikleri olarak sayılabilir.<sup>[2]</sup>

Son yıllarda SpA grubu hastalıkların sınıflandırması konusunda güncellemeler olmuş ve bu tip hastalıklar aksiyal ve periferik SpA olarak iki ana grupta tanımlanmıştır.<sup>[3,4]</sup> Bu yeni sınıflandırmayı gerektiren başlıca durum hastaları

erken dönemde tanımlama ihtiyacı olmuştur. Bilindiği üzere direkt grafi ile tespit edilen yapısal değişikliklerin ortaya çıkması yıllar alabilmekte ve bu hastalar erken dönemde semptomatik olmalarına karşın bulgular direkt grafiye yansımadağı için tanı alamamaktadırlar. Yeni sınıflama ile bu sorun ortadan kaldırılmaya çalışılmış, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktif sakroiliit ilişkili bulgular, HLA-B27 pozitifliği ve diğer klinik bulguların varlığı sınıflandırma için esas alınmıştır (Şekil 1). Aksiyal semptomları ön planda olan hastalar aksiyal; periferik semptomları (artrit, entezit veya daktilit) dominant olan hastalar periferik SpA olarak sınıflandırılır.<sup>[3,4]</sup> Aksiyal SpA'da yeni sınıflama ile birlikte ortaya çıkan tanımlamalardan bir diğeri radyografik ve non-radyografik SpA kavramlarıdır. Buna göre görüntüleme (MRG veya direkt grafi) sakroiliit varlığı tespit edilen hastalar radyografik; sakroiliit bulgusu olmayan ancak genetik olarak HLA-B27'si pozitif bulunana ve kronik bel ağrısı dışında en az iki SpA bulgusu olan hastalar ise non-radyografik aksiyal SpA olarak adlandırılırlar.<sup>[4]</sup>

### Patogenezi Th-17 Yolağı ile İlişkili Bulgular

SpA patogenezi mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak bu hastalık gruplarının sınıf I doku uyum antijenleri (MHC-1), özellikle HLA-B27 ile olan

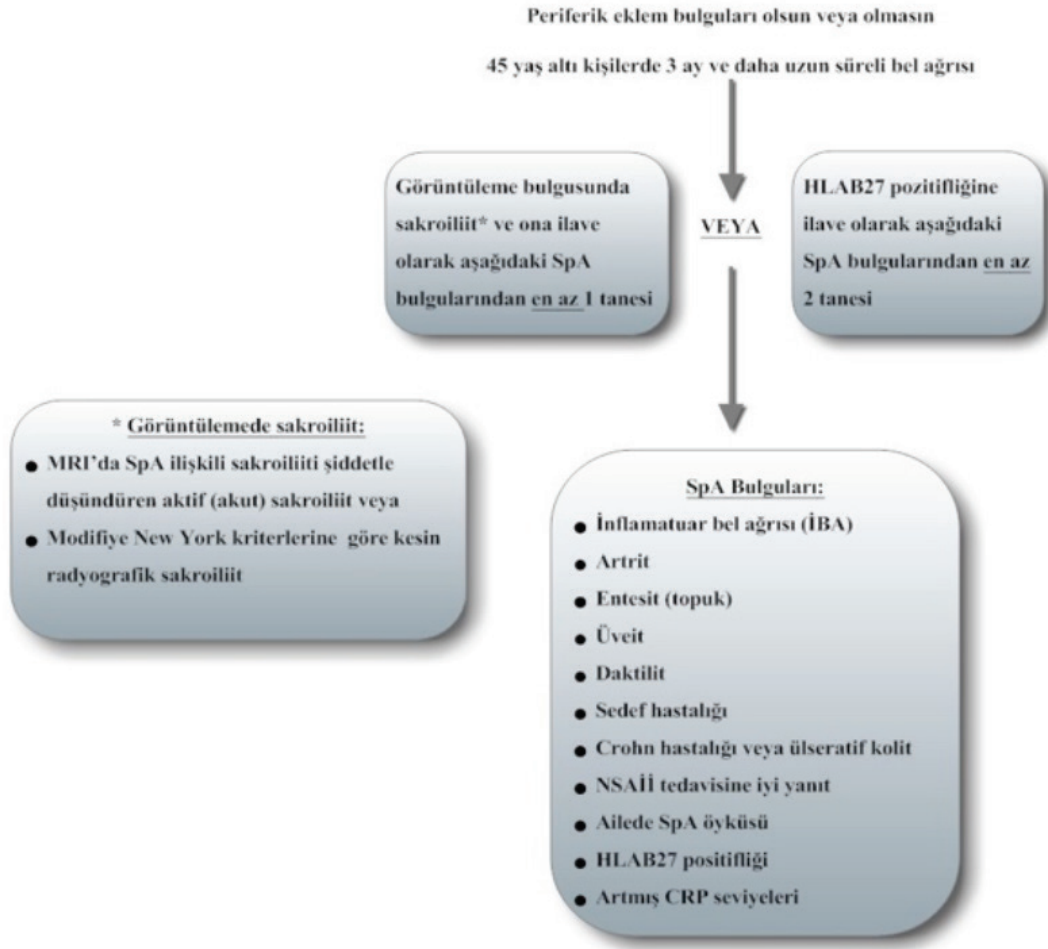
## İletişim / Correspondence:

İsmail Sarı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7737-4180

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.





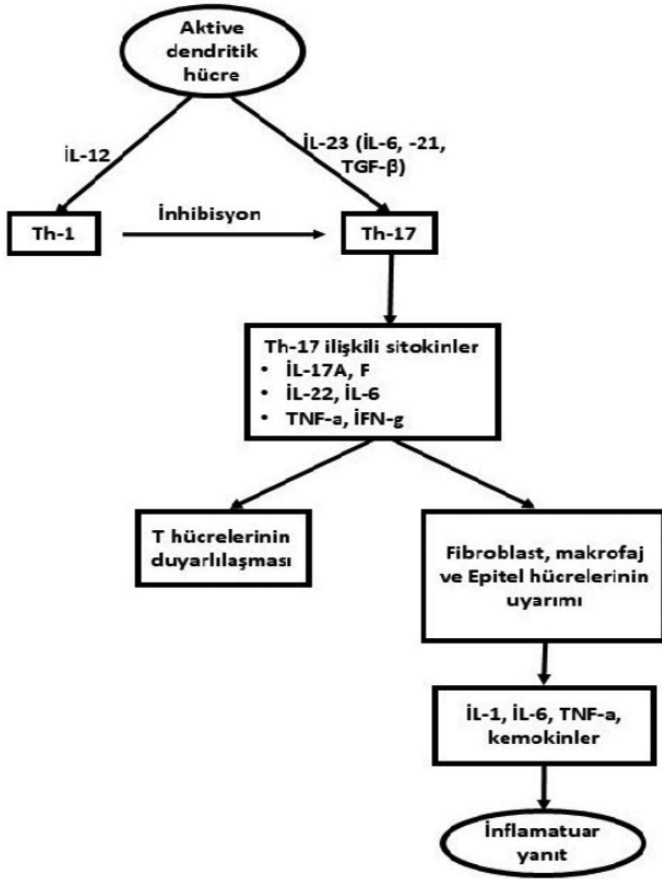
**Sekil 1.** Aksiyal SpA sınıflaması (4)

SpA: Spondiloartrit, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, CRP: C-reaktif protein

güçlü ilişkileri genetik anormalliklerin hastalık gelişimindeki rolüne işaret etmektedir. Buna en önemli dayanak, beyaz ırktaki AS hastalarının neredeyse %90'ında bu genin pozitif bulunmasıdır.<sup>[5,6]</sup> Yapılan çalışmalar HLA-B27'nin AS hastalarındaki toplam genetik anormalliklerin yaklaşık yarısından sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan diğer başka *MHC-1* genlerinin de SpA patogenezinde rolleri olduğu öne sürülmüştür. Bu duruma örnek PsA ile HLA-B38 ve CW-6; AS ile HLA-A02 ve B07 verilebilir.<sup>[7]</sup> Tüm genom çalışmasından elde edilen veriler doğrultusunda MHC dışı genlerin de SpA patogenezindeki rolleri ortaya konmuştur. Bunlardan ARTS1 (veya ERAP1) adıyla adlandırılan ve MHC-1 ile T hücrelerine sunulacak peptidleri molekülün sunumuna uygun hale getirip kesen aminopeptidazları kodlayan genidir. ERAP1'in bir diğer önemli özelliği pro-enflamatuvar sitokinlere [IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)] özgü reseptörleri kesip hücre yüzeyinden ayırmasıdır.<sup>[6]</sup> Bu gendeki anormallikler gerek moleküllerin sunumu gerekse pro-enflamatuvar sitokinlerle ilişkili sinyalizasyonda anormalliklere yol açmaktadır. ERAP1 beyaz

ırk AS hastalarındaki toplam genetik riskin yaklaşık %20'sini meydana getirmektedir. SpA patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen bir diğer MHC dışı gen pro-enflamatuvar Th-17 hücrelerinin regülasyonundan sorumlu olan *IL-23 reseptör (IL-23R)* geni olup beyaz ırk AS hastalarındaki toplam genetik riskin yaklaşık %10 kadarını oluşturmaktadır. Bu gen AS dışında Crohn hastalığı ve psöriyazise yakınlıkta da rol oynamaktadır.<sup>[6,8]</sup>

SpA patogenezindeki önemli aşamalardan biri hiç şüphesiz sitokinlerin varlığıdır. Th-17 hücreleri ile ilişkili sitokinler ve SpA ilişkisi bu konudaki önemli gelişmelerdendir. Yaklaşık 2000'li yıllarda tanımlanan IL-23 molekülü başlıca antijen sunucu hücrelerce salgılanmaktadır. Bu pro-enflamatuvar sitokin IL-12 ailesine mensup olup p19 ve p40 gibi iki alt üniteye sahiptir. Yapıdaki p40 aynı zamanda IL-12'de de bulunur. IL-23 ilişkili sinyaller IL-23R ve IL-12 reseptörünün  $\beta$  zincirince oluşturulan IL-23R kompleksi ile iletilir. IL-23 Th-17 hücrelerini etkileyerek TNF- $\alpha$  ve IL-17 gibi çeşitli enflamatuvar sitokinlerin salgınımına yol açar (Şekil 2).<sup>[8]</sup> Th-17 yolağındaki bir



**Sekil 2.** IL-17/23 yolağının şematik gösterimi  
TNF: Tümör nekrozis faktör, IL: İnterlökin

başka sitokin IL-17 olup A'dan F'ye dek adlandırılan altı formu mevcuttur. Bunların içinde en çok çalışılanı ve enflamasyonla ilişkilendirileni IL-17A'dır. Yakın dönemde IL-17F'nin de enflamatuvar artrit patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. IL-17, naif CD4+ T hücrelerinin IL-23 uyarımı sonrası Th-17 hücrelerine dönüşmesi ile salgılanır. IL-17 reseptörü osteoblast, osteoklast, sinovyal ve kondrositler gibi çeşitli hücrelerde bulunur. Bu nedenle yeni kemik oluşumu, sinovit gibi çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilir.

### SpA'da Yeni Kemik Oluşumunda Th-17 Yolağının Rolü

Yeni kemik oluşumu başta AS olmak üzere SpA grubu hastalıkların önemli özelliklerinden birisidir. Bunun en güzel örneği, sindesmotit olarak da tabir edilen vertebra köşelerindeki osifikasyonlardır.<sup>[9]</sup> Enflamatuvar vasıflı hastalıklardan olan romatoid artrit erozyon ve kemik kaybına yol açıp, SpA grubu hastalıkların yeni kemik oluşumları ile seyretmesi oldukça dikkat çekicidir. Şu an için hangi mekanizma/ların yeni kemik oluşumuna yol açtığı henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte kemik

morfogenetik proteini (KMP) ve wingless (Wnt)/β-katenin yolaklarının uyarılmasıyla seyreden süreçlerin osteoblastları uyarıcı etki yaptığı düşünülmektedir.<sup>[9]</sup> Gerek hayvan gerekse insan çalışmaları bahsedilen yolakların rolüne ilişkin çeşitli veriler ortaya koymuştur. Doku örneklerinde bazı KMP gen ekspresyonlarının artması, Wnt yolağını inhibe edici özelliği bulunan dickkopf-related protein-1 (Dkk-1) ve sklerostinin AS'li hastalarda düşük miktarlarda bulunması bu konuya ilişkin bazı örneklerdir.<sup>[9,10]</sup> Öte yandan SpA patogenezindeki sitokinlerin nasıl olup da bu yolakları uyardığı halen daha anlaşılamamıştır. TNF-α'nın bir yandan osteoklastları uyarıp, Dkk-1 ekspresyonunu baskılaması, öte yandan KMP aktivasyonuna neden olması bu yoldaki karmaşık etkileşimlere güzel bir örnektir.<sup>[9,10]</sup> Nispeten son yıllarda tanımlanan Th-17 yolağı ve SpA ilişkisi bu hastalıktaki yeni kemik oluşumlarına yönelik yeni görüşler sunmuştur. Bunlardan hiç şüphesiz en önemlisi entezal stres hipotezidir. Buna dayanak teşkil eden en önemli olay sindesmotitlerin daha önce enflamasyonun olmadığı vertebral köşelerde gözlenmesidir. Bilindiği üzere entezis noktaları mekanik kuvvetlerin kemik ve eklemlere iletiği bölgelerdir. Bu bölgedeki mikrohasar ve/veya enfeksiyöz etmenler genetik duyarlı bir bireyde enflamatuvar süreci başlatabilir.<sup>[9,10]</sup> SpA modeliyle oluşturulan bir hayvan çalışmasında arka ayakları askıya alınan farelerde, alınmayanlara göre daha az Aşil enteziti görülmesi bu duruma güzel bir örnektir.<sup>[11]</sup> Öne sürülen hipoteze göre mekanik stres sonucu ortaya çıkan prostaglandin E2 vazodilatasyona yol açmakta ve eş zamanlı açığa çıkan IL-23 immün hücreleri aktive ederek IL-17 ve TNF-α salınmasına neden olmaktadır. Sitokinler bir yandan immün hücreleri ortama çağırarak diğer yandan IL-17 ve IL-22 mezenkimal kök hücreleri aktive ederek osteoblastların uyarılmasına ve yeni kemik oluşumuyla sonuçlanan KMP ve Wnt yolaklarının aktive olmasına neden olmaktadır.<sup>[10]</sup> Mikrobiyal etmenler içinde üzerinde en çok durulanı barsak mukozasındaki anormalliklerdir. Yapılan çalışmalar asemptomatik SpA olgularının neredeyse %50'sinde subklinik intestinal enflamasyon olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[12]</sup> Barsak mikrobiyotasında değişiklik ve bunun Th-17 yolağını aktive etmesinin enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[13]</sup> Sonrasında barsak geçirgenliğinde artış ve bu immün hücrelerin entezis noktalarına göçü entezal strese bahsedilen mikrobiyal süreçte rol alıyor olabilir.

### Th-17 Yolaklarındaki Sitokinlerin Hedeflenmesinin Tedaviye Katkıları

Romatoid artrit ile karşılaştırıldığında, SpA grubu hastalıkların tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Bu durum özellikle aksiyal SpA'da (akSpA) daha çok göze çarpmaktadır. Şu an için güncel kılavuzlarda hastalık

modifiye edici ilaçların (DMARD) akSpA'da önerilmiyor olması non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine yanıt vermeyen ya da bu ilaçları kullanamayan hastalar için çok fazla seçenek bırakmamaktadır.<sup>[14]</sup> Literatür verilerine göre aktif akSpA hastalarının yaklaşık olarak %30-40 kadarı NSAİİ dışı bir ilaca ihtiyaç duymaktadır.<sup>[15]</sup> Bu açıdan biyolojik tedaviler bu açığı kapatmaktadır. İlk geliştirilen biyolojik tedavi olma özelliği taşıyan TNF inhibitörlerinin (TNFi) SpA'da etkinliğine dair pek çok veri bulunmaktadır.<sup>[15,16]</sup> Şu an için ülkemizde infliksimab (İNF), etanersept, adalimumab (ADA), golimumab (GOL) ve sertolizumab (CZP) tedavileri gerek akSpA gerekse PsA hastalarında kullanım onayı almıştır.<sup>[15,16]</sup> TNFi tedavi etkinliğine yönelik çalışmaların önemli bir kısmı yüksek kanıt düzeyine sahip randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilmiştir. Buna göre hem AS'de hem de nr-akSpA hastalarında TNFi tedavisi hastalık aktivitesini azaltmakta ve fonksiyonu iyileştirmektedir. Kısa vadede (12-24 hafta), TNFi'nin plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında gerek ASAS 20 (%60-80'e karşılık %10-40) gerekse ASAS40 (%40-60'a karşılık %10-20) yanıt oranları aktif ilaç grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[6]</sup> Öte yandan uzun vadeli izlemlerde (2 yıl ve üzeri) bu tedavileri kullanan hastaların yaklaşık yarısının başlanan ilk TNFi tedavisine devam ettikleri çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir (Tablo 1).<sup>[6]</sup> Bu ilaçlar SpA grubu hastalıkların önemli bulgularından olan ön üveitte de etkindir. Gerek açık çalışmalar, gerek kontrollü çalışmaların alt-grup değerlendirmeleri ve veritabanı analizleri İNF, CZP, ADA ve GOL tedavilerinin SpA ilişkili üveitin belirti ve alevlenmelerini belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Benzer gözlem eşlik eden Crohn hastalığı olgularında da bildirilmiştir.<sup>[6,16]</sup>

Son yıllarda kullanıma giren bir diğer biyolojik tedavi sınıfı Th-17 yolağı ile ilişkili sitokinlerin bloke edilmesine dayanmaktadır. Bu grupta yer alan moleküllerden birisi olan secukinumab (SEC), IL-17A'yı hedef alan bir monoklonal antikordur ve ülkemizde psöriyazis, PsA ve AS'de kullanılmaktadır. SEC plasebo ile karşılaştırıldığı kısa süreli çalışmalarda ASAS20 (%60'a karşılık %30) ve ASAS40 (%10'a karşılık %40) yanıtları TNFi tedavisi alan hastalardakilerle benzer bulunmuştur.<sup>[6,17]</sup> Bir başka çalışmada bir TNFi dirençli hastalar SEC ile tedavi edilmiş ve 16. haftada ASAS 20 (%50'ye karşılık %68,2) ve ASAS 40 (%25'e karşılık %43,2) yanıtları TNFi naif hastalardakinden düşük olmasına karşın tüm sonlanım noktalarında plaseboya üstünlük sağlamıştır.<sup>[18]</sup> IL-17 sitokinini hedef alan bir başka molekül olan ixekizumab (IXE) yakın dönemde aktif AS hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Etkinlik değerlendirmesi amacıyla yapılan iki randomize kontrollü çalışmadan COAST-V' de daha önceden biyolojik tedavi kullanmamış hastalara 4 haftada bir IXE veya plasebo tedavileri uygulanmış ve dördüncü ayda aktif ilaç alan hastalardaki ASAS40 yanıtları plasebo koluna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (%48 vs. %18).<sup>[19]</sup> Bu molekülle yapılan bir başka çalışmada (COAST-W) ise daha önceden TNFi tedavisine yetersiz yanıt vermiş hastalar alınmış olup benzer şekilde IXE kullanan hastaların ASAS40 yanıt oranları plasebodan daha fazla bulunmuştur (%25 vs %13).<sup>[20]</sup> Bu alandaki başka tedaviler bimekizumab (IL-17A ve F) ve brodalumab (IL-17RA) ile ilişkili çalışmalar PsA ve akSpA'da devam etmektedir.<sup>[6,17]</sup> Bununla birlikte brodalumab molekülü çalışması esnasında görülen yüksek intihar olguları bu molekülün sonraki kullanımları konusunda soru işaretleri uyandırmaktadır.<sup>[6,17]</sup> Daha önce de bahsedildiği üzere, Th-17 yolağındaki diğer ana sitokin IL-23'tür. Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin beraberce

**Tablo 1.** Aksiyal spondiloartrit hastalarında biyolojik tedavilerin yanıt oranları

Kaynak	Tedavi	n	Çalışma süresi, hf	ASAS20	ASAS40
<b>Ankilozan spondilit</b>					
van der Heijde ve ark. <sup>[22]</sup>	ADA/Plasebo	208/107	12	58/21	39/13
Davis ve ark. <sup>[23]</sup>	ETA/Plasebo	138/139	24	57/22	
van der Heijde ve ark. <sup>[24]</sup>	İNF/Plasebo	201/78	24	61/19	47/12
Kavanaugh ve ark. <sup>[25]</sup>	GOL 50 mg/Plasebo	138/78	14	58/21	44/15
Landewe ve ark. <sup>[26]</sup>	CZP 200 mg/Plasebo	65/57	24	68/33	48/16
Baeten ve ark. <sup>[27]</sup>	SEC 150 mg/Plasebo	125/122	16	61/29	42/13
<b>Non-radyografik aksiyal SpA</b>					
Sieper ve ark. <sup>[28]</sup>	ADA/Plasebo	69/73	12	52/37	33/15
Dougados ve ark. <sup>[29]</sup>	ETA/Plasebo	106/109	12	52/36	32/16
Landewe ve ark. <sup>[26]</sup>	CZP 200 mg/Plasebo	46/50	24	65/24	57/14
Sieper ve ark. <sup>[30]</sup>	GOL 50 mg/Plasebo	97/100	16	71/40	57/23

ADA: Adalimumab, ETA: Etanersept, GOL: Golimumab, CZP: Sertolizumab, İNF: İnfliksimab, SEC: Secukinumab, SpA: Spondiloartrit

paylaştığı p40 alt birimini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Bu molekül aktif PsA hastalarının tedavisinde başarıyla kullanılmasına karşın aksiyal tutulumda etkinliği gösterilememiştir.<sup>[6,17,21]</sup>

Sonuç olarak TNFi tedavisi ile SpA hastalarının sadece %50 kadarında tatmin edici yanıtı ulaşılmaktadır. Th-17 yolağının inhibe edilmesi tedaviye yönelik yeni açılımlar yapmış, SpA'da karşılanmamış beklentilerin bir kısmına çözüm olmuştur.

### IL-17'yi İnhibe Etmek Radyografik İlerlemeye Etkili Mi?

Hastalığa ilişkin semptomların giderilmesi, bunun yanı sıra hastalığın doğal sürecine etki ederek yavaşlatılması, durdurulması veya oluşan hasarın geriye döndürülmesi hastalık modifikasyonu olarak tanımlanabilir. Romatolojide DMARD kavramı başlıca romatoid artritte kullanılmaktadır. SpA'da sonlanım kriteri çoğu zaman yeni kemik oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan bakıldığında SpA'da mevcut tedavilerin DMARD etkisi gösterip göstermediği henüz bilinmemektedir.<sup>[31]</sup> Günümüzde radyografik spinal hasar ölçümü modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor (mSASSS) yöntemiyle yapılmakta olup bu ölçek 0 ila 72 arasında değer almaktadır.<sup>[32]</sup> Yapılan çalışmalar AS hastalarının yaklaşık %30-60'ında tanı anında spinal radyografik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[31]</sup> Hastaların ileriye yönelik iki yıllık izlemlerinde AS olgularının %20-45'i ve nr-akSpA hastalarının %7'sinde radyografik ilerleme olduğu bildirilmiştir. Radyografik değişiklikler mSASSS değişimi olarak tanımlandığında 2 yıllık bir süreçte AS hastalarında ortalama 1; nr-akSpA'da 0,5 ünitelik bir değişim olduğu rapor edilmiştir.<sup>[31]</sup> Kullanılan ilaçların yapısal hasara etki edip etmedikleri halen daha araştırılmaktadır. Bu konuda başlıca zorluk yapısal hasarın yavaş ilerlemesi ve olası değişikliklerin gösterilmesinin zaman almasıdır. Direkt radyografik izlemlerde progresyon takibi için en az 2 yıllık bir zaman aralığı gerekmekte olması buna güzel bir örnektir.<sup>[9]</sup> NSAİİ tedavileriyle yapılan çalışmalar bu ilaçları düzenli

kullanan ve akut fazları yüksek olan belli bir alt grup hastada radyografik ilerlemeyi yavaşlattığını öne sürse de başka bir RKÇ) bu görüşü doğrulamamıştır.<sup>[33,34]</sup> Günümüzde en çok merak edilen konulardan bir diğeri aktif hastaların semptomatik tedavilerinde oldukça etkili olan biyolojik tedavilerin yapısal hasara olan etkileridir. TNFi tedavileri ile yapılan pek çok RKÇ gerek TNFi gerekse konvansiyonel tedavi alan hastalarda ilerlemenin devam ettiğini ve toplam yapısal hasar miktarının her iki grupta benzer olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[9,31]</sup> Ancak bahsedilen çalışmaların nispeten düşük hasta grupları ve kısa takip sürelerince yapılmış olması bu gözlemlerin başlıca kusurlarıdır. Nispeten daha fazla hastanın alındığı geriye dönük kohort çalışmalarında erken dönemde TNFi tedavisi alınmasının uzun süreli takipte radyolojik ilerlemeyi azaltabildiği yönünde bulgular rapor edilmiştir.<sup>[35]</sup> Bu açıdan ilerlemenin ilk 4 yılda doğrusal olarak arttığı sonrasında ise sabitlendiği bildirilmiştir.<sup>[36]</sup> Buna karşın bu gözlemleri doğrulayacak bir kontrollü çalışma olmadığı akılda tutulmalıdır. Aktif olarak kullanılan diğer bir biyolojik tedavi IL-17 blokajı ile ilişkin de çeşitli veriler mevcuttur. MEASURE 1 çalışmasında 2 yıllık takipte gerek 75 mg gerekse 150 mg SEC tedavi dozlarında ortalama mSASSS değişiminin 0,3 ünite bulunması oldukça dikkat çekicidir.<sup>[37]</sup> Bir başka çalışmada SEC tedavisi alan olgulardaki mSASSS değişimi daha önce yapılmış, TNFi naif başka bir çalışmanın (historical cohort) verileriyle karşılaştırılmış ve değişimin daha az olduğu öne sürülmüştür (0,55 üniteye karşılık 0,89 ünite,  $p>0,05$ ; Tablo 2).<sup>[38]</sup> Sonuç olarak bu veriler Th-17 yolağının inhibisyonunun TNFi tedavisine benzer oranlarda yapısal hasara etki ettiğini göstermektedir.

### Sonuç

SpA grubu hastalıklar enflamatuvar romatizmal hastalıkların en sık görülen formlarından olup günümüzde halen daha pek çok alanda karşılanmamış ihtiyaç bulunmaktadır. Gerek patogenez, gerek hastaların

**Tablo 2.** Ankilozan spondilitte biyolojik tedavi kullanan hastalarda modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor değişimi

Tedavi	Takip süresi (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	2 yılda ortalama mSASSS değişimi	Kaynak
INF (n=201) vs. kontrol (n=192)	2	18 vs. 16	0,9 vs. 1	[39]
ETA (n=257) vs. kontrol (n=175)	2	10 vs. 11	0,9 vs. 0,9	[40]
ADA (n=307) vs. kontrol (n=169)	2	11 vs. 11	0,8 vs. 0,9	[41]
SEC (n=168) vs. kontrol (n=69)	2	7 vs. 10	0,6 vs. 0,9	[38]

\*Çalışmalarda tarihi kontrol (historical cohort) grupları kullanılmıştır. Aktif ilaç ve kontrol karşılaştırmaları hiçbir çalışmada istatistiki anlama ulaşmamıştır. ADA: Adalimumab, ETA: Etanersept, INF: İnfliksımab, SEC: Secukinumab, mSASS: Modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor

izlem ve tedavisi gerekse hastalık komplikasyonlarının önlenmesi açısından yeni buluşlara ihtiyaç vardır. Nispeten yakın dönemde tanımlanmış olan Th-17 yolağı ve ilişkili sitokinler hastalık patogenezinin ilişkin ufkumuzu genişletmiş ve tedavide yeni bir açılım sağlamıştır. Özellikle aktif akSpA'da farklı bir biyolojik yolağın hedeflenmesi ve elde edilen olumlu klinik bulgular hasta ve hekimlere tedavide yeni bir alternatif sunmuştur. İleride bu yolak içerisindeki başka moleküllerin hedeflenmesi ve halihazırda test edilmekte olan moleküllerin kullanıma girmesi ile gerek tedavide çeşitlilik gerekse hastalığın doğasını anlamaya yönelik yeni bilgilerin gündeme geleceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
2. Azzolin I, Massazza G, Iagnocco A. Spondyloarthritis: not only enthesitis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:157-63.
3. 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.
4. 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.
5. Lories RJ. Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:331-41.
6. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Beyond the TNF-alpha Inhibitors: New and Emerging Targeted Therapies for Patients with Axial Spondyloarthritis and their Relation to Pathophysiology. *Drugs* 2018;78:1397-418.
7. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B\*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:797-815.
8. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol* 2016;183:30-6.
9. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:82.
10. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
11. 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;73:437-45.
12. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-7.
13. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:359-67.
14. 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;71:1599-613.
15. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:416-30.
16. So A, Inman RD. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:453-71.
17. Torgutalp M, Poddubnyy D. Emerging treatment options for spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:472-84.
18. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1020-9.
19. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441-51.
20. 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 & rheumatology* 2019;71:599-611.
21. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Front Pharmacol* 2019;10:872.
22. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
23. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
24. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
25. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2504-17.
26. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
27. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
28. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.



29. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.
30. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702-12.
31. Sari I, Haroon N. Disease modification in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:427-39.
32. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
33. Sieper J, Listing J, Poddubny 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;75:1438-43.
34. Poddubny 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;71:1616-22.
35. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
36. Maas F, Arends S, Brouwer E, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1011-9.
37. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-7.
38. Braun J, Haibel H, de Hooge M, et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. *Arthritis Res Ther* 2019;21:142.
39. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
40. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
41. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.

# Enthesial inflammation in SpA and new treatment modalities

## SpA'da enteziyal enflamasyon ve yeni tedavi yöntemleri

✉ Pamir Atagündüz

Marmara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, İstanbul, Turkey

### Abstract

The importance of enthesitis in the pathogenesis of spondyloarthritis (SpA) has been known since the 80s. The main reason for the differentiation of the clinical features of SpA from other inflammatory rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (RA) is the presence of enthesitis, and radiological studies show that the inflammation in SpA starts with enthesitis and there is a transition to synovitis. Recently, due to the recurrent microtraumas caused by mechanical factors in the enthesitis region, enthesitis, and thereby new bone formation in individuals with an appropriate genetic background such as ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), and enteropathic arthritis (EA) has been reported. Diagnosis of enthesitis is important in the differential diagnosis of inflammatory rheumatic diseases as well as in its treatment. The development of new therapeutic agents such as anti-IL-17, IL-12/23, and JAKi that are effective in enthesitis requires an update of the SpA therapy.

**Keywords:** Spondyloarthritis, enthesitis, therapy, IL-17, IL-12/23, JAKi

### Öz

Entezit varlığının spondiloartrit (SpA) patogenizindeki önemi 80'li yıllardan beri bilinmektedir. SpA'nın klinik özelliklerinin, romatoid artrit (RA) gibi diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklardan ayrılmasının temel nedeni entezit varlığıdır ve radyolojik çalışmalar SpA'da enflamasyonun özellikle entezit ile başladığını ve buradan sinovite doğru bir geçiş olduğunu göstermektedir. Son dönemde mekanik faktörlerin, entezis bölgesinde oluşturduğu tekrarlamayı mikrotravmalar nedeni ile, entezite ve buradan da uygun genetik yapıya sahip bireylerde ankirozant spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA) ve enteropatik artrit (EA) hastalarında görülen yeni kemik oluşumuna neden olduğu birden çok çalışma ile bildirilmiştir. Entezit tanısı, enflamatuvar romatizmal hastalığın ayırıcı tanısında olduğu kadar tedavisinde de önem taşımaktadır. Entezite etkili Anti IL-17, IL-12/23, JAKi gibi yeni tedavi ajanlarının gelişimi SpA tedavisinin güncellenmesini gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit, entezit, tedavi, IL-17, IL-12/23, JAKi

### Introduction

Since the beginning of the eighties, enthesitis was considered to be the key element in the pathogenesis of spondyloarthritis (SpA). Clinically, the distinct pattern of involved joints from that of rheumatoid arthritis, and several imaging studies of early disease suggest that enthesitis is the first site of inflammation in patients with SpA. The importance of enthesitis in the pathogenesis of SpA has increased in recent years with the recognition of the importance of mechanical factors in genetically susceptible patients, which may be responsible in both the enthesitis and the new bone formation.<sup>[1]</sup> In a large study population the prevalence of enthesitis in PsA (psoriatic arthritis)

was reported to be 35%.<sup>[2]</sup> With the use of imaging modalities detected enthesitis has a much higher prevalence, approaching about 70% in patients with PsA.<sup>[3]</sup>

In the daily routine, enthesitis is diagnosed clinically by assessing tenderness at the enthesial site. One should be careful in making the diagnosis because other clinical signs of inflammation such as swelling are absent and an over diagnosis is possible in individuals with disturbed pain perception. Based on clinical judgment, The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) index (16 sites of enthesitis), the Leeds enthesitis index (LEI) (6 sites of enthesitis) and the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis score (MASES) (addresses the axial enthesial sites) are the commonly used enthesitis indices today.

### Correspondence / İletişim:

Pamir Atagündüz, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, İstanbul, Turkey  
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6393-7461



## Inflammation - Pathogenesis

The term entheses derives from the ancient Greek word for insertion. In fact, entheses describes the insertion of tendons and ligaments into the bone surface.<sup>[4]</sup> Entheses transmit mechanical forces from muscles to bones. Anatomy of the entheses is important for understanding the process of inflammation. Entheses are mostly located outside the joints and enthesitis usually occurs outside the joint. Unlike in rheumatoid arthritis (RA), in diseases such as PsA or axial SpA (axSpA) synovitis appears later in the presence of enthesitis.

Entheses are complex and distinguished anatomical structures and may be regarded as “enthesal complexes” or “enthesal organs”.<sup>[5,6]</sup> A transition zone - the fibrocartilage - is critical in transduction of mechanical forces between the tendon and bone. Overuse may result in inflammation of the enthesal organ on sole sites such as “tennis elbow” and usually resolves upon eliminating the precipitating factor, ie. overuse or overload, without a tendency towards chronicity. Currently, it is not clear, whether the pathogenesis of enthesitis occurring in conjunction with axSpA in genetically predisposed individuals differs from the enthesitis of mechanical overloading. But enthesitis seen in these diseases tend to occur at sites mechanical overload and anatomical resemblance of the insertion points of nail and flexor tendons to the skeleton provides some support for the role of entheses/enthesitis in SpA-related skin and joint manifestations.<sup>[7]</sup>

Since classical components of autoimmunity, such as B cell activation, follicular reactions and autoantibody formation, it is currently assumed that inflammation of the entheses are driven mostly by an innate immune response. Resolution of clinical symptoms right after the treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) in SpA associated enthesitis suggests a possible pivotal role of prostaglandin E2 (PGE2) in the early disease stages. Critically, IL-17 production by T cells and activation of the IL-23-IL-17 pathway occurs under the influence of local PGE2.<sup>[8]</sup> Additionally, the role of over-expressed IL-23 triggering enthesitis in the absence of micro trauma has been already shown by animal studies.<sup>[9]</sup> A recent finding implies that the site of entheses incorporates cells that are IL-23-responsive and these cells are responsible in producing the IL-17 and TNF, classically the target cytokines of treatment in axSpA.<sup>[10,11]</sup>

The production of IL-17 seems to be a crucial in neutrophil migration and activation and possibly links IL-23-IL-17 activation with the effector phase of inflammation.<sup>[12]</sup>

## Concepts of Treatment

Our current knowledge on the treatment of enthesitis is limited because of the lack of clinical studies addressing specifically enthesitis as the primary outcome of under treatment. Cytokine targeting biologic agents become multifaceted and provide a solid ground for efficacious treatment and serve as clinical evidence for the role of certain pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of enthesitis.<sup>[13]</sup> Despite both the high prevalence of clinical enthesitis in axSpA patients and the additional cases detected in patients when newer imaging techniques are used, studies dealing with enthesitis and the long used drugs of NSAIDs, sulfasalazine (SSZ) and methotrexate (MTX) in the treatment of the whole SpA group do not provide a solid data on efficacy.

DMARDs are use in symptomatic treatment of axSpA as first line drugs. But there is some evidence for their effects on radiographic progression, as well. First randomized clinical trial reporting a positive effect on radiographic progression incorporated some design issues, unfortunately. In this study patients were randomly allocated to receive either continuous treatment with NSAIDs or on-demand treatment with NSAIDs for a period of 2 years.<sup>[14]</sup> After two years, patients under continuous celecoxib treatment were reported to have a lesser degree of radiographic progression. Later on these finding were criticized on the basis of both almost equivalent dosages of celecoxib used by both study groups and “how such a small difference in dosage could translate into measurable radiographic effects...”.<sup>[15]</sup> In another confirmatory study with diclofenac in a similar design, continuous treatment with diclofenac over 2 years did not reduce radiographic progression compared with on-demand treatment in AS.<sup>[16]</sup> Clearly, new studies are necessary.

Widely used conventional disease modifying drugs (cDMARDs) such as SSZ, MTX and leflunomide (LEF) does not have efficacy in treating enthesal inflammation.

Apremilast, the phosphodiesterase 4 inhibitor, has been shown to be effective on enthesitis with a clear resolution in half of the patients after 1 year of treatment. Unfortunately, MASES scoring used in this study to assess the affect of apremilast focuses mainly on axial enthesitis and the effect on peripheral enthesitis still remains to be addressed.<sup>[17]</sup>

Anti-TNF $\alpha$  agents are widely used in the treatment of axSpA and their beneficial effect on enthesitis is shown in several studies; for infliximab in heel enthesitis, for adalimumab; and etanercept, golimumab and certolizumab for the peripheral enthesitis.<sup>[18-22]</sup>

IL-23-IL-17A axis plays a crucial role in the pathogenesis of both axSpA and psoriasis. The monoclonal antibody

ustekinumab is effective in controlling inflammation seen in axSpA with its ability of blocking the p40 subunit of IL-12 and IL-23. Recently, it has been shown that ustekinumab is effective in treating peripheral enthesitis in active PsA patients.<sup>[23]</sup>

Although IL-17A cytokine expression has been detected in a multitude of autoimmune and auto-inflammatory diseases, a key role in psoriasis, PsA and axSpA is evident.<sup>[24]</sup> Enthesitis seen in this disease group is triggered predominantly by an innate immune response. In humans, IL-17A likely acts as an amplifier of enthesitis, inducing several other cytokines by resident mesenchymal cells.<sup>[25,26]</sup>

The efficacy of secukinumab, a fully human monoclonal antibody against IL-17A, in controlling key clinical manifestations of axSpA such as both peripheral and axial arthritis, enthesitis and psoriasis, has been published with well-designed studies.<sup>[27,28]</sup>

The efficacy of IL-17A inhibitors on several clinical manifestations of AS and PsA is supported by the data efficacy of Ixekizumab, a humanised anti-IL-17A antibody, in both TNF-naive and resistant cases, as well.<sup>[29,30]</sup>

Treatment with the IL-17 inhibitors secukinumab and ixekizumab results in improvements in enthesitis scores with resolution of enthesitis in ~50% of the patients treated with secukinumab and 30-40% of those treated with ixekizumab.<sup>[28,31]</sup>

## Conclusion

Enthesitis is a common complication of axSpA. The use of imaging techniques implies that it has even a higher prevalence with its subclinical forms. Animal studies suggest that enthesitis, driven by both mechanical and genetic factors, may be the underlying mechanism of new bone formation. New and multifaceted line of biologic agents makes it more important than ever that patients with predominantly distinct manifestations of axSpA be treated accordingly.

## References

1. 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;73:437-45.
2. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;69:1685-91.
3. Pinto-Tasendo JA, Diaz de Rabago EG, Fernández Sueiro JL, et al. Prevalence of enthesitis and concordance of enthesitis exploration with ultrasound versus clinical exploration in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:580.
4. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:213-23.
5. Thomopoulos S, Genin GM, Galatz LM. The development and morphogenesis of the tendon- to-bone insertion - what development can teach us about healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:35-45.
6. Watah A, Cuthbert RJ, Amital H, McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:41.
7. Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: a review. *J Anat* 2008;212:211-28.
8. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, Asmawidjaja PS, Hazes JMW, Lubberts E. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J Immunol* 2013;191:1364-72.
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
10. Lories RJ, McInnes I. Primed for inflammation: enthesal resident cells. *Nat Med* 2012;18:1018-9.
11. Hamada S, Umemura M, Shiono T, et al. IL-17A produced by  $\gamma\delta$  T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J Immunol* 2008;181:3456-63.
12. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2658-68.
13. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013;19:822-4.
14. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
15. Ward MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal anti-inflammatory drugs do more than treat symptoms? *Arthritis Rheum* 2005;52:1634-6.
16. 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;75:1438-43. [Epub 2015 Aug 4]
17. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:479-88.
18. Antoni C, Krueger G, 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.
19. Mease P, Sieper J, Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:914-23.
20. 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.

21. Mease P, 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.
22. 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.
23. 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;382:780-9.
24. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1167-78. [Epub 2019 Jul 5]
25. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
26. Kampylafka E, d'Oliveira I, Linz C, et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:153.
27. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-7. [Epub 2016 Dec 13]
28. 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;386:1137-46.
29. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441-51.
30. 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;71:599-611.
31. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79-87.

# Ankilozan spondilit tedavisi

## Ankylosing spondylitis treatment

Bayram Farisoğulları, Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Aksiyel spondiloartrit (axSpA) kronik bel ağrısı semptomu ve radyografide sakroiliit ile sonuçlanabilen, aksiyel iskeletin enflamasyonu ile karakterize, kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda, patogenezi de rol alan moleküler mekanizmaların daha erken saptanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu durum, tedavi seçeneklerini artırması açısından önemlidir. Başlangıçta non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve egzersiz ile tedavi edilen axSpA hastalarının tedavisine anti-tümör nekroz faktörü (TNF) eklenmesi, axSpA tedavisinde devrim yaratmıştır. Son birkaç yılda axSpA tedavisinde interlökin (IL)-17 inhibitörlerinin kullanımı, tedavi seçeneklerini genişletmeye başlamıştır. Bu yazıda axSpA için mevcut farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler, biyobenzerlerin ortaya çıkışı, ileri ankilozan spondilitte tedavi, gebelikte ilaç kullanımı, ortopedik cerrahi ve morbiditenin etkisi gözden geçirilmiştir. Her axSpA hastasının hastalık yönetimi bireye özgü belirlenmelidir. Sigaranın bırakılması, egzersiz ve eğitim ortak öneriyi oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide ilk basamak olan NSAİ standart olarak etkin dozlarda kullanılmalı, buna rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar gündeme gelmelidir. Hem TNF inhibitörlerinin (biyobenzerler dahil) hem de IL-17 inhibitörü olan secukinumabın, klinik çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiştir. Biyobenzerler bu büyüyen terapötik alan içinde daha uygun fiyatlı bir seçenek sağlamıştır. Hastaların bir kısmında kalça veya spinal ortopedik cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Tüm hastaların takibi sırasında ateroskleroz, hipertansiyon gibi morbiditelere dikkat edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit tedavisi, spondiloartrit tedavisi, biyolojik tedavi, biyobenzerler

### Abstract

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a complex disease that characterised predominately by inflammation of the axial skeleton with subsequent symptoms of chronic back pain and sacroiliitis. In the recent years, there has been significant progress in earlier detection of the molecular mechanisms involved in its pathogenesis. This is important in terms of increasing treatment options. The addition of anti-tumor necrosis factor (TNF) to the treatment of axSpA patients initially treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and exercise, revolutionized the treatment of axSpA. Over the last few years, the use of interleukin (IL)-17 inhibitors in the treatment of axSpA has begun to expand treatment options. In this article, we review the current pharmacological and non-pharmacological therapies for axSpA, the emergence of biosimilars, treatment in advanced ankylosing spondylitis, drug use during pregnancy, the effect of orthopedic surgery and morbidity. Disease management of each SpA patient should be determined individually. Smoking cessation, exercise and training are common recommendations. NSAIDs, which are the first step in pharmacological treatment, should be used in effective doses as standard, although bDMARDs are considered in patients whose disease activity is not controlled with NSAIDs. Both TNF inhibitors (including biosimilars) and IL-17 inhibitor secukinumab have been shown to be efficacious in clinical trials. Biosimilars have provided a more affordable option within this growing therapeutic area. Some patients may require hip or spinal orthopedic surgery. During the follow-up of all patients, morbidity such as atherosclerosis and hypertension should be considered.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis treatment, spondyloarthritis treatment, biological treatment, biosimilars

### Giriş

#### 1. Spondiloartritler, Terminoloji ve Hastalık Yönetimi Kavramı

Spondiloartritler (SpA), ortak etiyopatogenik ve klinik belirtileri olan, kompleks bir genotip ile desteklenebilen heterojen bir hastalık spektrumudur. Bu spektrum periferik ve aksiyel spondiloartrit (axSpA) olarak gruplandırılabilir. AxSpA, non-radyografik aksiyel spondiloartriti (nr-axSpA)

ve ankilozan spondilit (AS) olarak bilinen radyografik aksiyel spondiloartriti (r-axSpA) içerir.<sup>[1]</sup> Nr-axSpA, Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) axSpA tanı kriterlerini karşılayan ancak düz grafide sakroiliitin bilateral grade 2 veya unilateral grade 3 veya daha yüksek olmaması olarak sınıflandırılabilir. R-axSpA, hafif eroziv hastalıktan yeni kemik oluşumuna ve eklem füzyonuna kadar değişebilen sakroiliak eklem ve spinal hasar ile

#### İletişim / Correspondence:

Ömer Karadağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



karakterize bir hastalıktır.<sup>[2]</sup> Spinal enflamasyon öncelikle sakroiliit ile karakterizedir. Hastalığın ileri evrelerinde, sakroiliak eklemde başlayan füzyon tipik olarak omurgada devam eder ve bambu omurgası olarak tanımlanan vertebral kolonun tam füzyonuna yol açar. Bu durum ileri evre (bambu kamışlı) AS olarak tanımlanır.<sup>[3]</sup>

SpA'da predominant semptom ve bulgular farklılık gösterebilir: aksiyel tutulumda bel-kalça ağrısı ve sabah tutukluğu; periferik tutulumda artrit veya entezit hakim tablo söz konusu olabilir. SpA'ların tedavi yönetiminde enflamasyonun baskılanması, yeni kemik oluşumunun önlenmesinin yanı sıra komorbidite ve komplikasyonların önlenmesi de hedefler arasındadır. Hastalık yönetimi tam anlamıyla bir ekip çalışması gerektirmektedir. Hasta, hasta yakınları, fizyoterapist, hemşire, romatolog veya fizik tedavi uzmanının yanı sıra ortopedik cerrahi veya pulmoner semptomu olan hastalarda göğüs hastalıkları görüşüne yerine göre başvurulabilmektedir.

ASAS/EULAR, axSpA hastalık yönetimi kavramının kullanılmasını önermiştir. Hastalık yönetiminde temel amaç; semptomların ve enflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun korunması/normalleştirilmesi ve sosyal katılım ile uzun süreli sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak olarak belirlenmiştir.<sup>[4]</sup> Hastalığın tedavisi temel olarak farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerden oluşur. Bu yazıda nr-axSpA, r-axSpA ve ileri evre AS tedavisi birlikte verilmeye çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesi kontrol altına alınan hastalarda yapılması önerilenler ile ilgili mevcut veriler de verilmeye çalışılacaktır. Gebelikte ilaç tercihleri, gereken hastalarda ortopedik cerrahi ile mutlaka göz önünde bulundurulması gereken morbiditelere de yer verilecektir.

## 2. Non-farmakolojik Tedaviler

### Rehabilitasyon ve Eğitim

Eğitim, hastalık yönetiminin önemli bir yönüdür, hastaları bilgilendirerek ortak kararlar alınması esastır ve bunun etkili olduğu kanıtlanmıştır. Fiziksel egzersiz hala ASAS/EULAR axSpA tedavi önerilerinin temel taşlarından biridir.<sup>[4]</sup> Mobilite, güç, kardiyovasküler sağlık, fonksiyon, yaşam kalitesini artırmak ve spinal deformiteyi önlemek için AS yönetiminde egzersiz esastır. AS'li hastalarda ortalama fiziksel aktivite önemli ölçüde azalmıştır. Aerobik kapasite, sağlıklı popülasyondan önemli ölçüde daha düşüktür. Aerobik kapasitenin azalması, kardiyovasküler hastalık sıklığının artması ve solunum kapasitesinin azalması ile ilişkilidir. AS'li hastalarda aerobik kapasite, Bath AS Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) ve Bath AS Fonksiyonel indeks (BASFI) düzeyi ile bağlantılıdır. Aerobik kapasite düzenli fiziksel

aktivite ile geliştirilebilir.<sup>[5]</sup> Bununla birlikte, spesifik fiziksel egzersiz yöntemleri iyi çalışılmamıştır.

AS'de egzersizin rolünü inceleyen randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bir meta-analizinde, hastalık için öngörülen farmakolojik tedaviye bakılmaksızın, egzersiz programlarının AS'deki hastalık aktivitesi ve fonksiyonu üzerine etkinliği incelenmiştir.<sup>[6]</sup> Egzersiz yöntemleri olarak spesifik egzersizler (yüzme, aerobik vb.), evde egzersiz programı ve sağlık uzmanları tarafından denetimli egzersizler değerlendirilmiştir. Toplam 8 çalışma ve 331 hastanın dahil edildiği bu meta-analizde bakılan primer son nokta olarak, BASDAI ve BASFI'nun egzersiz ve kontrol grubundaki iki zaman noktası arasındaki farklara bakılmıştır. Bu meta-analizde egzersizin tüm çalışmalarda BASDAI ve BASFI üzerinde olumlu bir etki yaptığı belirlenmiştir. Ancak optimum rehabilitasyon şekli ile ilgili net bir veri elde edilememiştir. En iyi egzersiz programlarının türünü, sıklığını ve süresini belirlemek için yeni çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır. Bilim dalımızda 2016 yılında yapılan bir çalışmada<sup>[7]</sup> 24 AS hastası, bilişsel egzersiz terapi yaklaşımı olarak adlandırılan çok boyutlu bir grup egzersiz programına alındı. Bu yaklaşım, ağrı ve cinsel bilgi yönetiminde bilişsel süreçleri, pilates egzersizlerini ve ruh hali durumunun dans tedavisi yoluyla farkındalığını içeren yenilikçi bir tekniktir. Hastalar 12 hafta boyunca haftada üç kez egzersiz programına katıldılar. Hastaların egzersiz programı sonunda Bath AS Global indeksi, BASDAI, SpA'da sağlık değerlendirme anketi, AS yaşam kalitesi ve Back Depresyon indeksinde skorlarında başlangıçtaki değerlerine göre anlamlı farklılıklar vardı ( $p < 0,05$ ). Sonuç olarak AS hastaları için çok boyutlu egzersiz programının semptomlar üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Kanıtlar, axSpA hastalarının hastalıklarının her aşamasında sık sık egzersiz yapması gerektiğini ve bunun klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir. Ancak klinik uygulamada görülen hastalık aktivitesi ve geniş hasar nedeniyle egzersiz tedavisine başlamak ve devam etmek mümkün olmayabilir. Tüm egzersiz rejimleri, rehabilitasyon programlarına hasta eğitiminin eklenmesiyle geliştirilebilir. AS'de fiziksel aktivite ile ilgili diğer bazı detaylar aşağıda belirtilmiştir:

- Aerobik aktivitenin her hastaya bireysel olarak uyarlanması gereklidir (fiziksel kapasite, eklem kısıtlamaları, ağrı ve motivasyon durumuna göre) (örneğin; yürüme, yüzme, bisiklete binme gibi).
- Zayıf kasların güçlendirilmesi (abdominal zincir, paravertebral kaslar, iliopsoas gibi) önemlidir.

- Arka kasların gerilmesi (hamstring, paravertebral kaslar gibi) sağlanmalıdır.

### Sigaranın Bırakılması

Sigarayı bırakmak muhtemelen her birey için olumlu sağlık etkilerine sahipken, axSpA hastaları için özellikle önerilmelidir, çünkü sigara içme ve hastalık aktivitesi ile, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enflamasyon ve sindesmotit oluşumu arasında yerleşik bir ilişki vardır.<sup>[8-10]</sup> Bu pozitif ilişkilere rağmen, sigarayı bırakmanın axSpA'lı hastaların belirti ve semptomları üzerindeki olumlu etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### 3. Farmakolojik Tedaviler

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve fizyoterapi nr-axSpA'lı olanlar da dahil olmak üzere, axSpA'lı tüm hastalar için ilk tedavinin temel taşları olmaya devam etmektedir. AxSpA'daki farmakoterapi NSAİİ'lere, geleneksel sentetik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (sDMARD) ve biyolojik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (bDMARD) ayrılabilir.

#### Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler, axSpA hastaları için uzun yıllardır kullanılmaktadır ve hastalık aktivitesini azalttığı ve fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir. ASAS/EULAR kılavuzunda aktif axSpA'lı hastalar için bDMARD'lardan önce bir veya iki farklı NSAİİ'nin etkin dozda ve yeterli süre kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>[11]</sup>

NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini (COX) bloke ederek ağrıyı ve enflamasyonu azaltır. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki COX izoformu vardır. NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2'deki seçiciliklerine göre sınıflandırılabilir. Geleneksel NSAİİ (Seçici olmayan COX inhibitörleri: ibuprofen, naproksen, ketoprofen ve indometasin gibi; daha çok COX-2'yi inhibe edenler: nimesulid, meloksikam gibi) ve seçici/spesifik COX-2 inhibitörleri (seleksoksib, etorikoksib, rofekoksib gibi) olarak sınıflandırılabilir. Hem geleneksel hem de seçici/spesifik COX-2 inhibitörü NSAİİ'ler etkilidir, ancak bu ajanların olumsuz kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[12]</sup>

NSAİİ'lerin AS'deki etkinlikleri, çeşitli RKÇ'lerde değerlendirilmiştir ve her ne kadar kapsamı ve metodolojisi farklı olsa da meta-analizlerin her biri NSAİİ'lerin plaseboya kıyasla üstün etkinliği olduğunu vurgulamıştır.<sup>[13-15]</sup> NSAİİ'ler nr-axSpA'da, 4. haftada ASAS40 yanıtında %35'lik bir yanıtla r-axSpA ile benzer etkinliğe sahiptir. Bu durum, önemli bir grubun

NSAİİ'lere iyi bir cevabı olmasına rağmen ilave tedaviye ihtiyaç duyan büyük bir grup kaldığını da göstermektedir.<sup>[16]</sup> AxSpA hastaları için NSAİİ'lerin etkileri ve yan etkileri bir sistematik derlemede<sup>[12]</sup> değerlendirilmiştir ve Tablo 1'de bazı çalışmalar özetlenmiştir. Bu derlemede NSAİİ'lerin plasebo ile kendi aralarında ya da tek NSAİİ'nin düşük ve yüksek dozu ile karşılaştıran çok sayıda çalışma değerlendirilmiştir. Orta ila yüksek kaliteli kanıtlara dayanarak, hem geleneksel hem de COX-2 NSAİİ, kısa vadede (12 haftaya kadar) axSpA hastaları için plasebodan daha güvenli ve daha etkili sonucuna varılmıştır. Orta ila yüksek kalitede kanıtlar, iki NSAİİ sınıfı arasında fayda veya zarar açısından bir fark olmadığını ve çeşitli NSAİİ'lerin eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir.

Geleneksel NSAİİ, seçici/spesifik COX-2 inhibitörü NSAİİ'ler ve plasebo arasında güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum, axSpA hasta popülasyonunda NSAİİ sınıfının kısa süreli kullanımının, artan gastrointestinal risk veya diğer advers olaylar ile ilişkili olmadığı anlamına geldiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmalardan çeşitli NSAİİ'lerin eşit derecede etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Genel olarak NSAİİ'lerin etkinliği veya yan etkiler üzerinde net bir doz etkisi bulunamamıştır. Bu bulgu, sadece birkaç farklı NSAİİ'nin (selekoksisib, etorikoksib, meloksikam ve ksipropfen) birkaç dozunu karşılaştıran çalışmalardan elde edilmesine rağmen, advers olay riskini en aza indirmek için daha düşük bir NSAİİ dozu seçmenin tercih edilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte çoğu uzman klinik uygulamadaki deneyimlerine dayanarak, axSpA hastalarını tedavi etmek için nispeten yüksek dozlarda NSAİİ (150 mg diklofenak veya eşdeğer bir NSAİİ dozu) kullanır.<sup>[17]</sup> Optimal NSAİİ dozunun belirlenebilmesi için daha kapsamlı veriler gerekmektedir. AS tedavisinde etkili NSAİİ dozu hastadan hastaya değişebilmesine rağmen tipik NSAİİ ve maksimum dozları Tablo 2'de verilmiştir.



**Tablo 1.** Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların aksiyel spondiloartrit etkinliklerinin karşılaştırılması

Geleneksel NSAİİ ve plasebo			
Etkin madde	Yazar	Anlamli fark saptanan parametreler	Fark bulunamayan parametreler
Naprosken 500 mg ve plasebo	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI	-
Ketoprofen 200 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI, göğüs ekspansiyonu	-
Meloksikam 15 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[20]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, göğüs ekspansiyonu	-
Naprosken 1000 mg ve plasebo	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI	ASAS parsiyel remisyon
COX-2 seçici NSAİİ ve Plasebo			
Selekoksib 400 mg ve plasebo	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI,	CRP
Selekoksib 200 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI	Göğüs ekspansiyonu
Etorikoksib 90 mg ve plasebo	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon	-
COX-2 seçici NSAİİ ve geleneksel NSAİİ'leri karşılaştırılması			
Celecoxib 400 mg ve naprosken 500 mg	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI
Selekoksib 200 mg ve ketoprofen 200 mg	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>		VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI, göğüs ekspansiyonu
Selekoksib 400 mg ve diklofenak 75 mg	Sieper ve ark. <sup>[22]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI, BASMI
Etorikoksib 90 mg ve Naprosken 1000 mg	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon
Düşük doz ve yüksek doz NSAİİ'lerin karşılaştırılması			
Selekoksib 200 mg ve seleksoksib 400 mg	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI
Meloksikam 15 mg ve meloksikam 22,5 mg	Dougados ve ark. <sup>[20]</sup>		VAS, hasta global değerlendirme, CRP
Selekoksib 200 mg ve selekoksib 400 mg	Sieper ve ark. <sup>[22]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI, BASMI
Etorikoksib 90 mg ve Eorikoksib 120 mg	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>		VAS-ağrı, yan etkiden dolayı ilacı bırakma, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon

NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, VAS: Visual analog skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi, COX: Siklooksijenaz, ASAS: Assessment of spondyloarthritis international society

**Tablo 2.** Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların aksiyel spondiloartrit dozları

İlaç adı	Ülkemizdeki doz formları	Maksimum doz
Asetmetazin	60-90 mg	180 mg
Naprosken	250-500-750 mg	1500 mg
Piroksicam	20 mg	40 mg
Sulindak	500 mg	1500 mg
Selekoksib	100 - 200 mg	400 mg
Diklofenak	25-50-75-100 mg	150 mg
Etodolak	200-300-400-500-600 mg	1200 mg
İbuprofen	400-600-800 mg	2400 mg
İndometasin	25 mg	200 mg
Meloksikam	7,5-15 mg	15 mg

NSAİİ'lerin radyografik ilerlemeyi önleme kabiliyetleri konusunda tartışmalar devam etmektedir. Wanders ve ark.<sup>[23]</sup> araştırmasında, düzenli selekoksib kullanımının ihtiyaca göre selekoksib kullanımı ile karşılaştırıldığında radyografik progresyonu daha fazla önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, Sieper ve ark.<sup>[24]</sup> daha yakın tarihli randomize kontrollü bir diklofenak çalışmasında, radyografik progresyonda herhangi bir farklılık gösterilmemiştir. Erken axSpA hastalarını içeren bir başka çalışmada,<sup>[25]</sup> naprosken ile 28 haftalık tedaviden sonra, omurga ve sakroiliak MRG enflamasyon skorlarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak MRG ile tespit edilen lokal enflamasyonun NSAİİ ile azalıp azalmadığı ise belirsizliğini korumaktadır.

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilgili tartışmalı bir başka konu, gerektiğinde veya sürekli mi alınmaları gerektiği olmuştur. Akkoc ve ark.<sup>[26]</sup> derlemesinde NSAİİ'lerin bir yıl boyunca düzenli kullanımının, ağrı ve fonksiyonda sürekli bir iyileşme gösterdiği vurgulanmıştır. Sürekli ve gerektiğinde NSAİİ tedavisinin kullanımının etkinliğini karşılaştıran, selekoksib, ketoprofen ve plasebo grupları olan 2 yıllık RKC'de,<sup>[27]</sup> NSAİİ'lerle sürekli tedavi gören hastalarda, sürekli gruptaki günlük selekoksib dozunun, gerektiğinde NSAİİ alan gruptakinden sadece %20 daha fazla olmasına rağmen, gerektiğinde NSAİİ'leri kullananlara göre daha az radyografik ilerleme göstermiştir. Bu çalışmada vurgulanması gereken, NSAİİ'lerin radyografik progresyon üzerindeki olumlu etkisinin C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin yüksek olduğu hastalarla sınırlı olmasıdır. Alman spondiloartrit insepsiyon kohortu içindeki bir analiz,<sup>[28]</sup> bu sonuçlara benzer bulunmuştur ve yüksek NSAİİ alımı ile daha az spinal radyografik progresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, AS'li 167 hastayı içeren en son ENRADAS çalışmasında,<sup>[24]</sup> iki yıl boyunca diklofenak ile sürekli tedavi, gerektiğinde kullanılan tedaviye kıyasla radyografik ilerlemeyi azaltmamıştır. Sonuç olarak, mevcut kanıtlar tüm AS hastalarında NSAİİ'lerin sürekli kullanılmasını önermek için yeterli olmadığı sonucuna varılabilir.

Bir diğer dikkat edilmesi gereken konu, çoğu axSpA hastası bDMARD'yi başladıktan sonra NSAİİ'leri almamaktadır. Bununla birlikte çalışmalar NSAİİ ve bDMARD kombinasyonunun bir faydası olduğunu da göstermektedir. Bu nedenle NSAİİ'lerin bDMARD monoterapisine yetersiz yanıt verenlerde tedaviye eklenmesi göz önünde bulundurulabilir.

## Kortikosteroidler

Kortikosteroidler axSpA için nadiren kullanılmaktadır. AS hastalarında glukokortikoidlerin sistemik kullanımı ile ilgili çok kısıtlı veriler vardır.<sup>[26]</sup> Az hasta sayılı bir 2 haftalık RKC'de, İki farklı oral prednizolon dozunun (20 ve 50 mg/gün) plaseboya karşı etkinliği incelenmiş. Sadece oral 50 mg prednizolonun plaseboya göre üstün kısa süreli etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır.<sup>[29]</sup> Başka bir steroid çalışmasında<sup>[30]</sup> yavaş salınımlı prednizolonun etkinliği ve güvenliği, ASAS sınıflandırma kriterlerine göre axSpA tanısı olan 41 hastada geriye dönük olarak bakılmıştır. Geceleri alınan yavaş salınımlı 5 mg'lik prednizolon ile 12 haftalık tedaviden sonra spinal ağrı, periferik ağrı, yorgunluk ve sabah sertliği ile akut faz reaktan düzeylerinde önemli düşüşler gözlenmiştir. Ayrıca, BASDAI50 yanıtı hastaların %50'sinde sağlanmıştır. Steroid çalışmalarından elde

edilen veriler çok sınırlı olduğundan yorum yapmak zordur. Bununla birlikte kısa süreli tedavide steroidlerin, periferik artritlerin poliartiküler alevlenmesinde ve hamilelikteki alevlenmelerinde veya enflamatuvar barsak hastalıklarının eşlik ettiği alevlenmelerde çok önemli ajanlar olduklarının tekrar vurgulanması gerekir.

Lokal steroid enjeksiyonlarının aktif entezit veya periferik artrit tedavisi üzerindeki etkisi, axSpA hastalarında çalışılmamıştır.<sup>[26]</sup> Bununla birlikte, lokal sakroiliak steroid enjeksiyonlarının etkinliği bir dizi kontrolsüz çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>[31]</sup> Genel olarak yapılan bu çalışmalar, steroid ile yapılan lokal sakroiliak eklem enjeksiyonlarının sakroiliak ağrının kontrolünde etkili olduğunu gösterse de iyi kurgulanmış ileri dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[32,33]</sup> Topikal ve oral steroidler, üveit veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi eklem dışı belirtilerin alevlenmelerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

## Konvansiyonel Sentetik DMARD

Metotreksat (MTX) veya sülfasalazin (SSZ) gibi geleneksel sDMARD'lerin, aksiyel hastalık için etkili olmadığı gösterilmesine rağmen periferik eklem tutulumu olan axSpA hastalarında etkili oldukları gösterilmiştir.<sup>[26]</sup>

SSZ AS'de en yaygın olarak incelenen DMARD'dir. Daha önce yapılan bir meta-analizin güncellenmesinde, AS tedavisinde SSZ'nin ağrı, hastalık aktivitesi, radyografik progresyonun azaltılması, fiziksel fonksiyon ve spinal mobilitenin iyileştirilmesinde herhangi bir yararını destekleyen kanıt bulunamamıştır. Bu meta-analize dahil edilmemiş plasebo kontrollü, semptom süresi <5 yıl olan erken AS veya andiferansiye SpA'lı 242 hastanın olduğu bir RKC'de<sup>[34]</sup> erken hastalık evrelerinde SSZ'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın birincil sonucunda, 24. haftadaki ortalama BASDAI'daki iyileşmenin SSZ ve plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediğidir. SSZ'nin TNF inhibitörlerine (TNFi) kıyasla etkinliği AS'de ve erken axSpA'da değerlendirilmiştir.<sup>[35,36]</sup> Her iki çalışmada da TNFi'nin SSZ'ye göre klinik bulguların iyileşmesi konusunda daha etkin olduğu görülmüştür ve son araştırmada ayrıca MRG'deki enflamatuvar lezyonlarının iyileşmesinde anti-TNF ajanların üstünlüğü tespit edilmiştir.<sup>[26]</sup>

AS'de MTX üç küçük kontrollü çalışmada incelenmiştir.<sup>[37-39]</sup> Bu denemeleri içeren bir meta-analizde,<sup>[40]</sup> AS tedavisinde MTX'in herhangi bir faydasını desteklemek için yeterli kanıt olmadığı ancak daha iyi bir açıklama için büyük örneklemli yüksek kaliteli RKC'lere duyulan ihtiyaca vurgu yapılmıştır. İki RKC,<sup>[41,42]</sup> MTX'in

anti-TNF ilaçlarıyla kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviye etki sağlayıp sağlamadığını test etmiştir. Bir yıllık, ileri dönük, randomize bir çalışmada yalnız infliksimab alan hastalar ile infliksimab ve MTX'i kombinasyon halinde alan hastalar karşılaştırıldığında 58. haftadaki ASAS20 cevap oranında önemli bir fark görülmemiştir. Benzer şekilde, MTX'in infliksimab ile kombinasyon halinde kısa süreli faydalarını değerlendiren bir RKC, ek bir klinik veya MRG bulgularında düzelme olmadığını bildirmiştir.<sup>[43]</sup>

AS'de leflunomidin etkinliği sadece küçük çift kör bir RKC'de değerlendirilmiştir. Tedavi ve plasebo grupları arasında 6 aylık ASAS20 yanıtında anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>[44]</sup>

Ayrıca klasik DMARD olarak kabul edilmese de, AS'de kullanılabilecek talidomid ve bifosfonatlar çalışmalarını<sup>[45,46]</sup> gözden geçirecek olursak, talidomid ile bazı açık etiketli denemelerde bazı olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu ilacın yaygın kullanımı, dar terapötik penceresi ve sık görülen yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Pamidronatın AS tedavisinde bir etkisi olduğuna dair kesin kanıt yoktur.<sup>[26]</sup> Küçük kontrolsüz açık etiketli çalışmalar sadece küçük bir klinik iyileşme veya hiç iyileşme olmadığını göstermiştir. Yüksek ve düşük dozda pamidronatı karşılaştıran bir çift kör RKC, daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda daha olumlu klinik sonuçlar bildirmiştir. Aktif AS hastalarında yapılan son bir RKC'nin yüksek intravenöz neridronat dozları, hastalık aktivitesinin kontrolünde infliksimab kadar etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, bu veriler rutin klinik uygulamada bifosfonatların kullanımını düşünmek için yeterli değildir.<sup>[47-51]</sup>

Şu anda axSpA'da, kombine sDMARD ve bDMARD tedavisinin bDMARD monoterapisinden daha etkili olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Sonuç olarak axSpA tedavisi için Amerika Romatoloji Derneği (ACR) ve EULAR önerilerine göre aksiyel hastalıklarda SSZ veya başka bir DMARD önerilmemektedir. Ancak, her iki kuruluş da periferik artritli hastalarda SSZ'nin düşünülmesini önermektedir. Günlük pratikte periferik tutulumu baskın hastalarda SSZ ve MTX kombinasyonu da uzman görüşüne göre belirli hastalarda kullanılabilmektedir.

## Biyolojik DMARD

AxSpA tedavisinde çoğu hastada sadece NSAİİ'ler ile başlanır. Ancak NSAİİ'ler hastaların bir kısmında yeterli etkinliğe ulaşmamaktadır.<sup>[52,53]</sup> bDMARD'lar, axSpA tedavisi için etkinlikleri birçok çalışma ile kanıtlanmış etkili tedavilerdir.<sup>[54]</sup> bDMARD'lerin r-axSpA'da ve daha sonra nr-axSpA'da olumlu sonuçları ile axSpA'daki etkinlikleri

çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçlar için kanıtların çoğu, TNFi ile plaseboya karşı tedavi edilen AS hastalarını içeren faz 3 randomize çift kör plasebo-kontrollü klinik çalışmalardan gelir. Çalışmalar, bir bDMARD ile tedavi edilen axSpA hastalarının 12. haftada hastaların yaklaşık %60'ının ASAS20 yanıtına ulaştığını, hastaların yaklaşık %40'ının ise ASAS40 yanıtına ulaştığını göstermiştir. Adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab ve infliksimab r-axSpA endikasyonunda; adalimumab, sertolizumab, etanersept ve golimumab ise Avrupa'da nr-axSpA endikasyonunda kullanılmaktadır.<sup>[55]</sup> Tablo 3'te r-axSpA ve nr-axSpA çalışmaları birlikte verilmiştir. Ancak r-axSpA ve nr-axSpA hastaları arasında, özellikle objektif enflamasyon belirtileri olmadığında TNFi'ye klinik cevaplarında farklılıklar vardır.<sup>[56]</sup> İnfliksimab ve etanerseptin iki RKC'den elde edilen verilerin bir arada analizine dayanarak normal CRP ve kısa hastalık süresi ( $\leq 5$  yıl) olan klasik AS hastalarında BASDAI50 yanıtı elde etme olasılığının %65 kadar yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>[57]</sup> Buna karşılık, adalimumab ve etanerseptin nr-axSpA çalışmalarında, başlangıçta normal CRP seviyeleri olan hastalarda elde edilen 12. haftadaki ASAS40 cevap oranları, aktif tedavi kollarında plasebo kollarına kıyasla sadece minimal olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %27'ye karşı %18 ve %20,7'ye karşılık %12,5).<sup>[58,59]</sup> Bunu destekler nitelikte İsviçre kayıt sisteminde yapılan başka bir çalışmada<sup>[60]</sup> TNFi'nin 1. yıldaki ASAS40 yanıt oranının AS hastalarında nr-axSpA'lı hastalardan (%48,1'e karşılık %29,6; p=0,02) anlamlı olarak daha iyi olduğu bulunmuştur. R-axSpA ve nr-axSpA'lı hastalar arasında TNFi'ye klinik cevaplardaki bu farklılık, özellikle objektif enflamasyon belirtilerinin olmaması ile açıklanmıştır. Tüm axSpA çalışmalarından elde edilen verilere göre TNFi'ye iyi cevap için bazı prediktörler vardır. Bunlar arasında erkek cinsiyet, düşük BASFI, artmış CRP, daha kısa hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği ve MRG'de aktif enflamasyon bulguları olması yer almaktadır.<sup>[61-64]</sup>

TNF inhibitörleri ile tedavi edilen AS hastalarında MRG'de aktif enflamasyonda önemli bir azalma gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda TNFi'nin AS'de radyografik ilerlemeyi engellediğine dair bazı kanıtlar olsa da axSpA'nın radyografik ilerlemesini önlemek için NSAİİ ve bDMARD'lerin başlamaları için ideal kombinasyon ve zamanlama konusunda daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, RKC'lerin radyolojik verilerinin 2 yıllık takiplerinde TNFi'nin radyografik ilerleme üzerine etkisi olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.<sup>[65]</sup> Sonuç olarak TNFi'lerinin radyografik ilerlemeyi durdurup durdurmadığı net değildir. AxSpA'daki spinal radyografik değişimin yavaş ilerlemesinden dolayı,

bu değişimi göstermenin biçimsel açıdan zor olduğu da unutulmamalıdır.

SpA'nın patogeneğinde IL-17/IL-23 ekseninin daha iyi anlaşılması, axSpA, psöriyatik artrit (PsA) ve psöriyazis için yeni bir tedavi yolu açan secukinumab gibi IL-17A'yı hedef alan ilaçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. MEASURE çalışmalarında AS'de secukinumabın etkinliği gösterilmiştir. AS'de secukinumab yoluyla IL-17A'nın blokajıyla, ASAS40 yanıtında AS için TNFi çalışmalarından elde edilen verilere benzer şekilde yaklaşık %40'lik yanıt alınmıştır. AS tedavisinde önemli bir alternatif olmaya adaydır.<sup>[66,67]</sup>

## Biyobenzerler

Biyolojik ilaçların pahalı olmasından dolayı kullanımlarında önemli bir maliyet söz konusudur. Biyobenzer, Dünya Sağlık Örgütü tarafından zaten lisanslı bir referans biyoterapötik ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzer bir biyoterapötik ürün olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzerlerin ortaya çıkması, referans tıbbi ürüne göre daha fazla hastanın biyolojik tedaviye erişmesini sağlayan önemli tasarruf vaadi sunmaktadır. Sağlık hizmetleri maliyetlerinin yönetimi gittikçe daha sıkı hale geldikçe, orijinal molekülden biyobenzerlere zorunlu olmayan bir geçiş politikası ortaya çıkmıştır. Almanya, Fransa ve İngiltere'nin, biyobenzerlerin kullanılmasıyla birlikte 2007-2020 arasında 2,3 milyar ile 11,7 milyar Euro arasında tasarruf sağladığı tahmin edilmektedir.

İnfliksımab, etanersept ve adalimumabın biyobenzerleri European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmıştır. EULAR, orijinal molekülden ilgili biyobenzerine geçmenin etkili ve güvenli olduğunu belirtmiştir ancak mevcut veriler bu prosedürü önermek için yeterince açık değildir. Bununla birlikte klinisyenler hastanın bakış açısını da dikkate almalıdır.

İnfliksımab biyobenzeri Remsima/Inflectra olarak bilinen CTP-13, Eylül 2013'te EMA tarafından onaylanan ilk biyobenzerdir. Bir başka infliksımab biyobenzer, SB2/Flixabi, Mayıs 2016'da onaylandı. Ocak 2016'da EMA, ilk etanersept biyobenzeri olan diğer adı Benepali olarak bilinen SB4'ü onayladı. Mart 2017'de EMA, ilk adalimumab biyobenzer Amgevita/Solymbic olarak bilinen SB5'i onayladı. Halen preklinik ve klinik denemelerde 700 biyobenzer ürün bulunmaktadır. Tablo 4'te axSpA endikasyonu ile ilgili infliksımab ve adalimumab biyobenzer çalışmaları özetlenmektedir.<sup>[68]</sup>

PLANETAS uzatma çalışması, AS'li hastalarda orijinal infliksımab molekülünden biyobenzer CT-P13'e geçişin güvenlik veya etkinlik üzerinde olumsuz etki olmadan mümkün olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada

biyobenzer infliksımab etkili ve iyi tolere edilmiştir.<sup>[69]</sup> NOR-SWITCH çalışmasından elde edilen bulgular (önceden belirlenmiş %15'lik eşit etkinlik payı vardır), infliksımabdan CT-P13'e geçmenin, orijinal infliksımab ile devam eden gruba göre hastalıkta kötüleşmenin daha düşük olmadığını göstermiştir. İki tedavi grubu arasında güvenlik veya immünojenite açısından bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak, çalışma sonuçları hastaların orijinallerinden biyobenzer infliksımaba geçebileceğini desteklemektedir.<sup>[70]</sup> Gerçek yaşam verisi olan DANBIO veri tabanından<sup>[71]</sup> RA, PsA veya AxSpA'lı 1548 hastayı içeren bir çalışmada, hastalık aktivitesinin orijinal molekülden biyobenzerlere geçtikten 3 ay sonra büyük ölçüde etkilenmediğini göstermiştir. Mevcut çalışmalardan elde edilen tüm sonuçlar biyobenzerlerin klinik etkinlik ve güvenlik açısından orijinal moleküle benzer olduğunu göstermektedir.

ABP 501 ve SB5 adalimumab biyobenzeri çalışılan ilaçlardır. Plak psöriyazis ve RA'da adalimumab orijinal molekülü ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı faz 3 çalışmalarında etkinlik, güvenlik ve immünojeniklik açısından orijinal moleküle benzer bulunmuştur.<sup>[74-76]</sup>

Biyobenzer geliştirilme sürecinde maliyeti düşürmenin yöntemi ekstrapolasyon (uyarlama) olarak bilinen endikasyon genişletmedir. İlaçların etki mekanizması önceden bilindiği durumlarda, bazı endikasyonlarda orijinal ilaç ile biyobenzerin karşılaştırılabilir olduğu gösterildikten sonra, orijinal ilacın diğer endikasyonlarda çalışma yapılmaksızın biyobenzer ürünün ruhsatlandırılması olarak tanımlanmaktadır. Böylelikle birçok endikasyonda çalışma yapma şartı ortadan kalktığı için ilaç maliyetinde belirgin düşüş sağlanabilir. Ekstrapolasyon son yıllarda biyolojikler için uygulanmaktadır. Biyobenzerlerin ekstrapolasyonlu endikasyonları dahil olmak üzere tüm lisanslı endikasyonlarda sonuçları orijinal moleküle beklenildiği gibidir.<sup>[77]</sup>

AS tedavisinde kayda değer ilerlemelere rağmen, önemli sayıda hastada düşük hastalık aktivitesine (BASDAI  $\leq 4$  ve ASDAS  $< 2,1$ ) ulaşılamamaktadır. Baraliakos ve ark.<sup>[78]</sup> 220 axSpA hastası ile yaptıkları geriye dönük bir çalışmada, hastaların NSAİİ, anti-TNF ve IL-17 inhibitör kullanılmasına rağmen %10 hastada düşük hastalık aktivitesine ulaşılamamıştır. Her ne kadar biyolojik tedaviler SpA tedavisinde çığır açsa da karşılanmamış ihtiyaçlar olduğu aşikardır.

AS seyri hastadan hastaya farklı olsa da zaman içerisinde radyolojik progresyon görülmektedir. TNFi kullanılmadan radyolojik progresyonun yıllık 1,0 modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine score (mSASSS) birimi

civarında olduğu düşünülmektedir. OASIS kohortundaki adalimumab, etanersept ve infliksimab kullanan hastalarda bu radyolojik artışın yine 0,9-1,0 birim arasında olduğu bulunmuştur.<sup>[79]</sup> TNFi, erken ve geç dönem hastalıkta farklı etkilere sahip olabilir. Bu konuda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Maksymowych<sup>[80]</sup> TNF-brake hipotezine göre erken enflamatuvar lezyonlar; kemik formasyonu yolağı aktive olmadan tedavi başlanırsa sekelsiz iyileşebilir. Ancak lezyon olgunlaşmış ve yolak tetiklenmişse, TNF'nin kemik formasyonunu yavaşlatıcı rolü olabilir. TNFi ile blokajın ortadan kaldırılması bu azaltıcı etkiyi yok edebilir.

MEASURE 1 çalışmasında radyografik progresyon için başlangıçta ve 104. haftada mSASSS bakılmıştır. MSASSS'de 2 yıl secukinumab tedavisi ile ortalama değişim genel olarak 0,30+ -2,53 idi. Secukinumab'da 104. haftadaki ortalama mSASSS değişikliği erkeklerde, bazal sindesmofiti olanlarda, sigara içenlerde, başlangıçta yüksek CRP'si olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu değişimin TNFi kullanan hastalarla karşılaştırılması, çalışma tasarımları ve popülasyonlardaki farklılıklar nedeniyle önerilmemektedir. Secukinumab, 4 yıllık tedavi sonrasında düşük bir radyografik progresyon oranı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[81]</sup> MEASURE 1'de başlangıçta secukinumab 150 mg'ye randomize edilen ve 4 yıl tedaviyi tamamlayan 78 hastadan 71'inde başlangıçta ve 208. haftada değerlendirilebilir grafisi vardı. Hastaların %79'unda kesin radyografik progresyon yoktu (başlangıca göre mSASSS'de değişim <2).<sup>[81]</sup>

Yakın dönemde yayınlanan sertolizumabın axSpA'da radyografik progresyon üzerindeki etkisine bakılan bir çalışmada, başlangıçta ve 204. haftada görüntülemesi olan 137 hastada mSASSS skoruna bakılmıştır. Hastaların %81'inde radyografik progresyon (progresyon mSASSS skorunda  $\geq 2$  puan artması olarak tanımlanmıştır) görülmemiştir.<sup>[82]</sup> TNF brake hipotezi ve diğer hipotezlerde ek kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

### İleri Evre AS'de İlaç Tedavisi

Lomber omurgada iki bitişik vertebrada köprüleşme şeklinde sindesmofit ve/veya füzyon olması ileri evre AS olarak tanımlanır.<sup>[3]</sup> AxSpA çalışmalarının aksine ileri evre AS için bDMARD çalışmaları çok azdır, çünkü sıklıkla bu hastalar klinik çalışmalardan dışlanmaktadır.

2014 yılında HUR-BİO veritabanından yapılan bir çalışmada<sup>[83]</sup> biyolojik DMARD kullanan 630 AS hastasının ileri evre AS olan %19'u dahil edildi. Bu hastaların, spinal ankilozu olmayan AS ile karşılaştırıldıklarında bazal hastalık aktiviteleri benzer olmasına rağmen ileri evre AS'de daha yüksek bir ilaçta kalımı mevcut olduğu görüldü. SPINE çalışması<sup>[84]</sup> özellikle şiddetli, ileri AS'li hastalarda (spinal

grafide sindesmofit varlığı) ilk randomize, plasebo kontrollü çalışmadır ve bu hasta popülasyonunda etanerseptin etkinliği araştırılmıştır. Etanerseptin şiddetli ve ilerlemiş hastalığı olan hastalarda semptom ve hastalık şiddetinde (spinal mobilite ve solunum fonksiyonu açısından) önemli iyileşmelerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, SPINE çalışmasındaki 12 haftalık çift kör tedavi süresi, bu hasta popülasyonunda etanerseptin etki başlangıcını ve etkinliğini gösterebilse de, etanersept yanıtının sürdürülebilirliği hakkında veri sağlayamamıştır. Bu nedenle, uzun süreli etanersept tedavisi alan şiddetli, ileri derecede AS'li hastaların etanersept ile devam eden tedavi sırasında AS'nin belirti ve semptomlarında daha fazla iyileşme olup olmadığını belirlemek için SPINE çalışmasının ileriye dönük, 12 haftalık, açık etiketli bir uzatması yapılmıştır.<sup>[85]</sup> Etanerseptin şiddetli ve ileri düzeyde aktif AS'li hastalarda uzun vadeli etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hızlı etki başlangıcına ek olarak, şiddetli ve ileri hastalıkları olan hastalarda etanerseptin faydalı etkilerinin zamanla arttığını vurgulamaktadır. Klinik olarak anlamlı bir etki 2 hafta içinde başlamaktadır ve tedavi 24 haftaya kadar uygulandığında iyileşme devam etmektedir. Sonuçlar etanersept tedavisine devam etmenin hastalık semptomlarının düzelmesinde yararlı olduğunu ve sonuç olarak da ileri, aktif AS hastalarda tedavinin önemini vurgulamıştır.

Adalimumabın AS'li ve ileri yapısal hasarlı hastaları (İkiden fazla spinal segmentte spinal tutulumun radyografik kanıtı ya da bambu kamışı vertebra) tedavi etmedeki etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için 12 haftalık açık etiketli bir çalışma da yapılmıştır.<sup>[86]</sup> Sonuçlar hafif yapısal hasarı (iki spinal segment ya da daha az spinal tutulumun orta derecede radyografik kanıtı) olan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda enflamatuvar hastalık aktivitesi mevcutsa adalimumab'ın ileri radyografik AS'li hastalar için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. On iki haftalık tedaviden sonra, ilerlemiş AS'li hastalarda adalimumab etkili ve iyi tolere edilmiştir. Bambu omurgalı hastalar da dahil olmak üzere, ileri spinal ankilozu olan hastalarda, AS belirti ve semptomlarında, ileri radyografik değişiklikleri olmayan hastalara çok benzeyen düzelmeler görülmüştür. Adalimumab bambu omurgalı hastalar da dahil olmak üzere ileri spinal ankilozu olan hastalarda etkili bulunmuştur.

### Biyolojik İlaçlar, AS Tedavisinde Ne Kadar Devam Edilmeli? Kesilebilir Mi? Doz Azaltımı Yapılmalı mı?

AxSpA olan hasta popülasyonunda semptomları kontrol etmek ve disabileyi önlemek için optimal tedavi dozunun

**Tablo 3.** Radyografik aksiyel spondiloartrit, non-radyografik aksiyel spondiloartri ve ileri evre ankilozan spondilitin klinik çalışmaları<sup>[56-59,84,86]</sup>

r-axSpA	BASDAİ	CRP mg/L	Hastalık süresi, yıl	İlaç dozu	Değerlendirme zamanı (hafta)	ASAS20 yanıtı % aktif/plasebo	ASAS40 yanıtı% aktif/plasebo	ASAS PR aktif/plasebo
Adalimumab	6,3	1,8	11,3	40 mg	12 24	58/21 51/18	40/13 39/13	21/4 22/6
Etanersept	5,8	1,9	10,1	50 mg	12 24	59/28 57/22	45/16 42/10	21/8 17/4
Golimumab	6,8	1	11	50 mg	14 24	59/22 56/23	45/15 44/15	23/5 NA/NA
İnfliksımab	6,6	1,5	7,7	5 mg/kg	24	61/19	47/12	22/1
Sertolizumab pegol				200 mg/ iki haftada	12 24	58/38 68/33	40/19 48/16	23/4 NA/NA
Sertolizumab pegol	6,4	1,4	9,1	400 mg/ dört hafta	12 24	64/38 70/33	50/19 59/16	20/2 25/7
Secukinumab	6,4	7,4**	6,5	iv yükleme dozu, 150 mg/dört hafta	16	61/29	42/13	15/3
Secukinumab	6,6	7,5**	7	sc yükleme dozu, 150 mg/dört hafta	16	61/28	36/11	14/4
<b>nr-axSpA</b>								
Adalimumab	6,4	0,7	10,1	40 mg	12 24	52/31 NA/NA	36/15 NA/NA	16/5 NA/NA
Etanersept	6	0,6	2,5	50 mg	12 24	52/36 NA/NA	33/15 NA/NA	NA/NA NA/NA
Golimumab	6,6	1,5	<1	50 mg	16 24	71/40 NA/NA	57/23 NA/NA	33/18 NA/NA
Sertolizumab pegol				200 mg/iki hafta	12 24	59/40 65/24	48/16 56/14	NA/NA NA/NA
Sertolizumab pegol	6,5	1,2	5,5	400 mg/dört hafta	12 24	63/40 71/24	47/16 45/14	29/6 35/10
İnfliksımab	5,8	5	1,5	5 mg/kg	16	NA/NA	61/18	56/13
<b>İleri evre AS</b>								
Etanersept	6,1	2,1	21	50 mg/hafta	12	67/33	44/23	18/5
Adalimumab*	6,5	1,7	19,5		12	63	54	7

BASDAİ: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, ASAS20, ASAS40, ASAS PR: Assessment of spondyloarthritis international society criteria for 20% improvement, 40% improvement, and partial remission, NA: Not available, r-axSpA: Radyografik aksiyel spondiloartriti, nr-axSpA: Non-radyografik aksiyel spondiloartriti  
\*Stage IV ve V hastalar (omurganın %50'sinden fazla tutulum) alınmıştır, \*\*hsCRP medyanı

**Tablo 4.** İnfliksımab ve adalimumab biyobenzer çalışmaları

Çalışma adı/yazar	Orijinal/biyobenzer	Çalışma Tasarımı	Hasta sayısı	Switch tipi	Switch sonrası izlem
NOR-SWITCH <sup>[70]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Çift kör, RKC	408	bo→bs	52 hafta
PIANET AS <sup>[69]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Çift kör, RKC'nin açık etiketli uzatma çalışması	174	bo→bs	48 hafta
Glintborg ve ark. <sup>[71]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Gözlemsel kayıt sistemi	96	bo→bs	8-16 hafta
Nikipkorou ve ark. <sup>[72]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Gözlemsel tek merkezli çalışma	39	bo→bs	Çeşitli
Benucci ve ark. <sup>[73]</sup>	İnfliksımab/innovator biosimilar	Gözlemsel çok merkezli	41	bo→bs	24 hafta
Weinblatt ve ark. <sup>[74]</sup>	Adalimumab/SB5	Çift kör, RKC	544	bo→bs	24 hafta
Papp ve ark. <sup>[75]*</sup>	Adalimumab/APB501	Çift kör, RKC	308	bo→bs	16 hafta
Cohen ve ark. <sup>[76]**</sup>	Adalimumab/APB501	Çift kör, RKC	526	bo→bs	26 hafta

RKC: Randomize kontrollü çalışma, bo: Orijinal biyobenzer, bs biyosimilar, \*plak psöriyaziste yapılan çalışma, \*\*RA'da yapılan çalışma

ve süresinin tanımlanması, her zaman arzu edilir. Aktif olmayan hastalık durumuna veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak, axSpA'sı olan hastalar dahil, kronik enflamatuvar artritli hastalar için nihai amaçtır. Sürekli remisyonunda olan axSpA'lı hastalarda tedavi doz ve süre aralığının değişimi düşünülebilse de, TNFi tedavisinin remisyon sağlandıktan sonra kesilip kesilemeyeceği açık değildir. Genel olarak yapılan çalışmalarda sürekli TNFi tedavisinin, axSpA'da uzun süreli klinik yanıt veya remisyon olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. TNFi kesildikten sonra hastaların yarısından fazlasında ilk aylarda hastalık alevlenmesi görülmektedir. Tedavinin kesilmesinden sonra remisyonun sürdürülmesi veya nüksetme tahminleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Hangi hastaların tedaviyi bıraktıktan sonra remisyonunda kalacağına güvenilir bir şekilde öngörmek mümkün değildir. TNFi bırakıldıktan sonra hastalık alevlenmesi olan hastalara tekrar aynı TNFi başlanmasına rağmen, bu hastaların önemli bir kısmında önceki klinik remisyon durumuna ulaşamamıştır. Çoğu romatolog klinik pratikte, ilaç yan etkileri ve maliyeti gözönüne alarak ve hasta ile ortak karar vererek ilaç dozunun azaltılması ya da ilaç periyotlarının artırılması yoluna başvurur. Genel olarak tedaviyi kesme kararı oldukça dikkatli alınmalı ve en azından şu anda herhangi bir nesnel öngörücü faktörün bulunmadığı durumda tedavi stratejisinin bir hedefi olarak ilaç kesmeyi önermek makul gözükmemektedir.<sup>[87-89]</sup>

#### 4. Gebelikte AS Tedavisi

Gebe ve aktif hastalığı olan AS hastalarında NSAİİ'ler gereklilik halinde kullanılabilir. Ancak NSAİİ'nin ovulasyon ve implantasyonu inhibe edebileceği, spontan abortus ile ilişkili olabileceğinden gebelik öncesi ve birinci trimesterde kullanımları sınırlandırılmalıdır. NSAİİ'ler fetal ve maternal kanama riski, fetal renal disfonksiyon, oligohidroamnios ve duktus arteriyozusun erken kapanmasına yol açabileceğinden gestasyonel 32. haftadan önce kesilmelidir. On iki-32. haftalar arasında ihtiyaç durumuna göre sürekli ya da aralıklı alınabilir.

SSZ gerektiğinde gebelikte remisyonun sürdürülmesi ve alevlenmelerin tedavisinde tercih edilebilir. SSZ 3 g/gün dozlarda fetal nötropeni bildirildiği için, günlük doz 2 g/günü geçmemelidir. SSZ kullanan hastalarda konsepsiyon öncesi ve gebelik boyunca folat takviyesi önerilmelidir.<sup>[90]</sup>

TNFi'lerinin gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili Türkiye Romatoloji Derneği'nin "Romatoloji Hastalarında Gebelik Yönetimi ve Gebelikte Romatolojik İlaç Kullanım Önerileri" kılavuzunda belirtildiği gibi TNFi'leri, her ilaç için mevcut kanıtlar doğrultusunda,

gereklilik halinde gebelikte kullanılabilir. TNFi kullanımına bağlı maternal enfeksiyon riski artışı akılda tutulmalıdır. Sertolizumab pegol gereklilik halinde tüm gebelik boyunca kullanılabilir. İnfliksimumab ve adalimumab yenidoğanda yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşması ve enfeksiyon riskini artırabilmesi nedeniyle 20-22. gebelik haftalarından itibaren kesilmelidir. Etanersept gereklilik halinde 30-32. haftaya kadar kullanılabilir. Golimumab verileri birinci trimester ile sınırlıdır. Gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli veriye sahip olmayan secukinumab kullanımından kaçınılmalıdır ve konsepsiyon öncesi hasta ile konuşularak mümkünse secukinumab uygun periyotlarda kesilmeli, gebelikte düşük-riskli ilaçlara geçiş yapılmalıdır. TNFi'leri anne sütüne düşük düzeyde geçer ve fetal gastrointestinal sistemde yıkılırlar. Laktasyon döneminde düşük riskli kabul edilmektedir. Sertolizumab pegol ve adalimumabın laktasyon döneminde kullanımı için yeterli kanıt vardır. Golimumabın laktasyon döneminde yeterli verisi yoktur.<sup>[91]</sup> Gebeliğin üçüncü trimesterinde, TNFi kullanmış hastaların yeni doğan bebeklerinde, bu ilaçların uzamış yarı ömürleri nedeni ile ilk 6 ay canlı aşılarda (BCG, oral polio, varicella, MMR, rotavirus gibi) yapılmamalıdır.

#### 5. Ortopedik Cerrahi: Hangi Hastalarda Ne Zaman Yapılmalı?

AxSpA'da görülen yaygın enflamasyon, vertebra segmentleri birleştiren yapısal değişikliklere ve sonunda sindesmotit oluşumuna neden olur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ankiloza giden omurganın neden olduğu omurilik hareketsizliği ve hastalıkla ilişkili düşük kemik mineral yoğunluğu, spinal deformiteye bağlı komplikasyonlara ve vertebral fraktürlere zemin hazırlar. Bu durumda cerrahi dışı ya da cerrahi tedavi uygulanır.<sup>[92,93]</sup>

AS'li kişilerin çoğuna asla cerrahi yapılmaz; ancak, omurga deformasyonları veya ciddi eklem problemleri olan hastalar için cerrahi bir seçenek olabilir. Spinal cerrahi endikasyonları arasında;

- Cerrahi dışı tedaviye cevap vermeyen şiddetli, aralıksız sırt veya boyun ağrısı olması,
- Spinal deformitenin neden olduğu sinir hasarı,
- Vertebral kırıklara bağlı anstabil omurga,
- Kafayı dik tutma ve yatay olarak görme yeteneğinin azalması,

• Omurga deformitesi nedeniyle yeme ve içme gibi günlük aktiviteleri tamamlama zorluğu olması sayılabilir.<sup>[92,93]</sup>

AS tedavisinde üç tip omurga cerrahisi vardır: Omurga osteotomisi, spinal füzyon enstrümantasyonu, spinal dekompresyon.<sup>[92,93]</sup>

AS hastalarında vertebral kırıklar, ankilojenik olmayan vertebral kırık hastalarına kıyasla daha yüksek nörolojik hasar oranları ile ilişkili olduğundan dikkat edilmelidir. Bildirilen vertebral kırıkların çoğu subaksiyal servikal omurga ve torakolomber omurgada görülür. AS hastalarında servikal kırıklar torakolomber kırıklardan daha sık görülür. Spinal kırıklarda cerrahi dışı tedavi yatak istirahati, traksiyon ve immobilizasyon ya da korselmeyi içerir. Fakat sıklıkla zayıf kırık iyileşmesine yol açarak psödartrozise neden olabilir. Son araştırmalar cerrahi tedavi gören hastaların daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu bildirmektedir.<sup>[92,93]</sup>

AS ile ilişkili kalça, omuz ve diz problemleri olan kişilerde tutulum ileri derecede ve hastanın yaşam kalitesini bozuyorsa eklem protezi ameliyatı düşünülebilir. Eklem replasman ameliyatı bu eklemlerde şiddetli ağrı ve sınırlı hareketlilik olan insanlar için giderek daha yaygın bir seçenek haline gelmektedir. Her büyük ameliyatta olduğu gibi eklem protezi ameliyatlarının risk taşıdığı unutulmamalıdır.<sup>[92,93]</sup>

## 6. AxSpA'da Morbidite

AxSpA'lı hastaları tedavi ederken morbiditeleri de göz önüne almak gerekir. Sık görülen morbiditeler anksiyete, koroner kalp hastalığı, malignite, hipertansiyon, depresyon ve diyabet sayılabilir. nr-axSpA ve AS hastaları arasında morbidite açısından fark olup olmadığı Zhao ve ark.<sup>[94]</sup> tarafından kesitsel bir çalışma ile bakılmıştır ve morbidite yükleri arasında fark olmadığı görülmüştür. AxSpA hastalarında kronik, sistemik enflamasyon hızlandırılmış ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar sık görülür. Bu hastalarda ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, obezite ve metabolik sendrom gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Enflamasyonu etkili bir şekilde tedavi etmek kardiyovasküler riskin de azalmasını sağlar. NSAİİ'lerle tedavinin kardiyovasküler riskini artırıp artırmadığı veya AS'de net bir kardiyoprotektif fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir. TNFi ile tedavi, aktif olarak enflamasyonu kontrol ederken, kardiyoprotektif bir yarar sağlayabilir.<sup>[95]</sup>

AxSpA'nın sadece hastalık aktivitesi ve olası engellilik dışında yaşamın diğer birçok alanında da olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Etkili bir şekilde iş hayatını sürdürme, sosyal fonksiyonlarının devam etmesi, yorgunluk ve ruh hali gibi yaşam kalitesine etkili olabilecek faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Enflamasyonu tedavi etmek ve her şeyin iyileşeceğini varsaymak basit bir yaklaşım olur. AS/axSpA tedavisinde sadece hastalık aktivitesine odaklanmak yerine fiziksel, psikolojik, mesleki

ve sosyal spektrumun göz önünde bulundurulmasını sağlamak gerçek yaşamda daha iyi ve etkili iyileşmeleri sağlayacaktır.<sup>[95]</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak her SpA hastasının hastalık yönetimi bireye özgü belirlense de sigaranın bırakılması, egzersiz ve eğitim ortak öneriyi oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide ilk basamak olan NSAİİ standart olarak etkin dozlarda kullanılmalı; hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra doz ayarlaması klinik duruma göre yapılabilmektedir. Birden fazla NSAİİ etkin ve yeterli süre kullanıma rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda bDMARD'ler gündeme gelmektedir. Hem TNFi (biyobenzerler dahil) hem de IL-17 inhibitörü olan secukinumabın ASAS yanıtları benzerlik gösterse de RKÇ'de hastaların hastalık süresi ve tutulum özelliklerinin farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Radyolojik progresyon açısından TNFi zamanlaması önem taşımaktadır. Secukinumabın verileri görece radyolojik progresyon açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürse de sertolizumab çalışmaları TNFi zamanlamasına tekrar dikkati çekmektedir. Hastaların bir kısmında kalça veya spinal ortopedik cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Tüm hastaların takibi sırasında ateroskleroz, hipertansiyon gibi morbiditelere dikkat edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7:675-82.
2. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1299-306.
3. Shim MR. Efficacy of TNF inhibitors in advanced ankylosing spondylitis with total spinal fusion: case report and review of literature. *Open Access Rheumatol* 2019;11:173-7.
4. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76.6:978-91.
5. McDonald MT, Siebert S, Coulter EH, McDonald DA, Paul L. Level of adherence to prescribed exercise in spondyloarthritis and factors affecting this adherence: a systematic review. *Rheumatol Int* 2019;39:187-201.
6. Pécourneau V, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruyssen-Witrand A. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:383-9.
7. Kisacik P, Unal E, Akman U, Yapali G, Karabulut E, Akdoğan A. Investigating the effects of a multidimensional exercise program on symptoms and antiinflammatory status in female patients with ankylosing spondylitis. *Complement Ther Clin Pract* 2016;22:38-43.



8. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
9. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1:e000153.
10. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:809-16.
11. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
12. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol* 2016;43:607-17.
13. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1317-25.
14. 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.
15. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1152-60.
16. Dubash S, McGonagle D, Ortega HM. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:77-87.
17. 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;71:1616-22.
18. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805-12.
19. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
20. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235-44.
21. Gossec L, Heijde D, Melian A, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563-7.
22. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
23. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
24. 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;75:1438-43.
25. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief report: course of active inflammatory and fatty lesions in patients with early axial spondyloarthritis treated with infliximab plus naproxen as compared to naproxen alone: results from the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1899-903.
26. Akkoc N, Can G, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Therapies of early, advanced, and late onset forms of axial spondyloarthritis, and the need for treat to target strategies. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:8.
27. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
28. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:601-11.
29. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-6.
30. Bandinelli F, Scazzariello F, da Fonseca EP, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3717-24.
31. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:416-30.
32. Althoff CE, Bollow M, Feist E, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol* 2015;34:1079-84.
33. Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88-90.
34. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
35. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543-51.
36. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-6.
37. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330-2.
38. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.

39. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Del-Mercado MV, Valle JFM, Nava JIG. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.
40. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004524.
41. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
42. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1358-63.
43. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
44. Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, Ryck YMM, Dijkmans BAC, Horst-Bruinsma IE. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
45. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DTY. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249-54.
46. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003;30:2627-31.
47. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:714-7.
48. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun C. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1018-20.
49. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2005;64:338-9.
50. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
51. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:90-4.
52. Barkham N, Kong KO, Tennant A, et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1277-81.
53. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
54. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;42:251-6.
55. Managing spondyloarthritis in adults. <<https://pathways.nice.org.uk/pathways/spondyloarthritis>> accessed: 09.09.2019.
56. Akkoc N, Khan MA. Looking into the new ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis through the other side of the glass. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:515.
57. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-70.
58. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
59. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.
60. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:3096-106.
61. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276-81.
62. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Reino JJG. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000017.
63. Ghosh N, Ruderman EM. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance. *Arthritis Res Ther* 2017;19:286.
64. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:109.
65. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther* 2019;6:165-177.
66. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
67. Sieper J, Deodhar A, Ortega HM, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571-92.
68. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, et al. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:641-52.
69. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346-54.
70. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017;389:2304-16.
71. Glintborg B, Sorensen IJ, Jensen DV, et al. OP0225 Three Months' Clinical Outcomes from A Nationwide Non-Medical Switch from Originator To Biosimilar Infliximab in Patients with Inflammatory Arthritis. Results from The Danbio Registry 2016.

72. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert opinion on biological therapy* 15:1677-83.
73. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunologic research* 2017;65:419-22.
74. Weinblatt ME, Baranaukaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III Randomized Study of SB 5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:40-8.
75. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177:1562-74.
76. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
77. Weise M, Kurki P, Holz EW, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124:3191-6.
78. Baraliakos X, Klitz U, Peters S, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:95-102.
79. Ramiro S, van der Heijde D, Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455-61.
80. Maksymowych WP. Evidence in support of the validity of the TNF brake hypothesis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:e31.
81. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology* 2018;58:859-68.
82. Van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:699-705.
83. Kalyoncu U, Kilic L, Karadag O, et al. SAT0370 Retention Rate of TNF Blockers is Greater in CASE of Advanced Spinal Ankylosis in Axial Spondyloarthritis: Data from the HÜR-BİO Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 2):727.
84. Dougados M, Braun J, Combe B, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
85. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1687-96.
86. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:551-7.
87. Moreno M, Gratacos J, Segerra VT, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:88.
88. Kiltz U, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. Withdrawal of medical therapies in axial spondyloarthritis: what would be the optimal trial design. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 78):S47-50.
89. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *The Lancet* 2018;392:134-44.
90. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
91. Aljotas-Reig J, Valverde EE, Oliveras RF, Llubra E, Gris JM. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:40-53.
92. Kurucan E, Bernstein DN, Mesfin A. Surgical management of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *J Spine Surg* 2018;4:501.
93. Allouch H, Shousha M, Böhm H. Surgical management of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Z Rheumatol* 2017;76:848-59.
94. Zhao S, Ermann J, Xu C, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology Oxford* 2019;58:2025-30.
95. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology* 2018;57(suppl\_6):vi29-vi34.

# Psöriyatik artritte tedavi seçenekleri

## Treatment modalities in psoriatic arthritis

Emre Bilgin, Umut Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Psöriyatik artrit (PsA) deri, tırnak, aksiyel-periferik eklem ve entezal bölgeleri tutabilen, heterojen seyirli kronik, enflamatuvar bir artropatidir. Günümüzde PsA ile ilgili artan farkındalık düzeyi, tedavi seçeneklerindeki çeşitlenmeye de yansımıştır. Konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların (DMARD) yanında bu gruba eklenen yeni sentetik DMARD'ler, anti-tümör nekroz faktörü ajanlar, interlökin-17 blokörleri, IL-12/23 yolak inhibitörleri, T-hücre ko-stimülatör modülatörleri ve janus kinaz inhibitörleri PsA'nın medikal tedavisinde güncel olarak kullanılan ajanlardır. Bu yazıda, bu ajanların kullanım şekilleri, etkinlikleri ve yan etki profilleri üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik, konvansiyonel, küçük moleküller, psöriyatik artrit

### Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy that may involve skin, nails, axial-peripheral joints and entesial regions. The course of the disease is diverse. As the knowledge and awareness of PsA are growing day by day, treatment options are also increasing in number. New members of conventional disease-modifying antirheumatic drug family, anti-tumor necrosis factor agents, interleukin-17 blockers, inhibitors of IL-12/23 pathway, T-cell modulators and janus kinase inhibitors are currently available options for the medical treatment of PsA. In this article, we focused on the route and dose of administration, efficacy and safety of these agents.

**Keywords:** Biologic, conventional, small molecules, psoriatic arthritis

### Giriş

Psöriyatik artrit (PsA) tedavisinde ana amaçlar enflamasyonun baskılanması, eklem hasarının önlenmesi ve eşlik eden komorbiditelerin yönetilmesidir. PsA deri, eklem, entezal bölge, daktilit, aksiyel sistem ve tırnak gibi vücudun farklı alanlarında, değişik ağırlıkta etkiler yapabilmektedir. Örneğin bir hastada eklem bulguları baskın iken, diğerinde deri, aksiyel sistem ve tırnak baskın olabilir. PsA tedavi seçenekleri de bu tutulan alanlara göre farklı derecelerde etkinlik gösterebilmektedir. Bu nedenle PsA tedavi seçeneklerinden bahsederken tutulum yerleri ve baskın tutulum bilinmelidir. Metabolik komorbiditelerin PsA'ya sık eşlik ettiği de göz önünde bulundurularak bu hastalıkların en uygun yönetimi de tedavinin önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Sonuçta, tedavinin şekillendirilmesinde romatolog, dermatolog ve ilgili diğer bölüm uzmanlarının iş birliği kritik noktalardan bir tanesidir.

Bu yazıda güncel pratikte ve gelecek dönemde kullanıma girmesi beklenen tedavi seçeneklerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Tedavi seçenekleri sentetik hastalık modifiye

edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik DMARD'ler olarak temel olarak iki gruba ayrılmıştır. Biyolojik DMARD'ler olarak tümör nekroz faktör (TNF) alfa bloke edici ilaçların yanı sıra interlökin (IL)-17 blokörü tedaviler ve IL12-23 yolağını bloke eden ilaçlar kullanılabilir. Hedefe yönelik sentetik DMARD'ler olan janus kinaz (JAK) inhibitörleri de PsA tedavisinde kendisine yer bulmuştur.

### A. Sentetik DMARD'ler

#### 1. Metotreksat

PsA tedavisinde ilk basamakta tercih edilen sentetik DMARD metotreksattır. Bir randomize kontrollü çalışmada metotreksat primer son noktayı karşılamamış olmakla birlikte bu çalışmanın kısıtlı yönleri ise oldukça fazladır: Düşük metotreksat dozu, düşük hasta sayısı ve kötü çalışma dizaynı gibi.<sup>[1]</sup> Bu randomize kontrollü çalışma sonucuna rağmen, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve Sedef ve Psöriyatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu (GRAPPA) önerilerinde metotreksat ilk kullanılması gereken DMARD olarak önermektedir.<sup>[2,3]</sup> PsA hastalarında

### İletişim / Correspondence:

Emre Bilgin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2260-4660

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



son 15 yılda yapılan hemen tüm randomize kontrollü çalışmalarda metotreksat karşılaştırma kolu bulunmaktadır. Bu çalışmalardan da biliyoruz ki metotreksat etkili bir tedavi seçeneğidir. Standart ve intensif tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı “Erken Psöriyatik Artritte Enflamasyonun Sıkı Kontrolü” çalışmasının metotreksat alt analizinde, metotreksat monoterapisinin 12. haftadaki Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı %40,8, ACR 50 yanıtı %18,8, minimal hastalık aktivitesine (MDA) ulaşılan hasta oranı ise %22,4 olarak rapor edilmiş olup 48 hafta sonunda metotreksat monoterapisine devam edilen hasta oranı %46,8 olarak belirtilmiştir.<sup>[4]</sup>

Maksimum yanıt 3 ay içinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle başlangıç dozu 15 mg’dır. Cevap vermeyen hastalarda doz 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Ancak PsA hastalarında metabolik sendrom ve yağlı karaciğer sıklığı diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklara göre daha fazladır, bu nedenle yüksek doz metotreksat kullanırken daha dikkatli olunmalıdır. Gastrointestinal tolerans veya etkisizlik durumlarında parenteral yol, özellikle de subkütan yol denenebilir.

Folik asit antagonizması ana etki mekanizması olan metotreksatın en sık görülen yan etkisi mukozit ve gastrointestinal intoleranstır, hafif olgularda antiemetikler ve subkütan uygulamaya geçilerek sorun çözülebilir. Folat antagonizması nedeniyle oluşacak yan etkilere karşı folat replasmanı önerilmektedir. Toksikasyon durumlarında ise lökovorin ile kurtarma yapılabilir. Karaciğer toksisitesi, parankimal akciğer hastalığı ve kemik iliği supresyonu ise en ciddi yan etkileridir. Tedavi öncesi kan sayımı, biyokimya, hepatit serolojisi rutin olarak görülmelidir, tedavi başladıktan sonra da periyodik olarak özellikle kan sayımı ve transaminaz düzeyleri takip edilmelidir. Bilinen kronik karaciğer hastalığı, hepatit B ve C varlığı, kronik alkolizm ve sürekli yüksek transaminaz düzeyi gibi özel durumlar olmadığı sürece rutin karaciğer biyopsisi ve biyopsi takibi önerilmemektedir. Böbrek yetersizliği varlığında metotreksat kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

## 2. Leflunomid

Pirimidin sentezi üzerine etki eden leflunomid, genellikle metotreksata yanıt alınamayan veya metotreksatın tolere edilemediği durumlarda tercih edilebilir. Bunun yanında, deri lezyon yükü nispeten az olan hastalarda birinci seçenek olarak da kullanılabilir. Genellikle kullanılan doz oral yolla günlük 20 mg’dır. Leflunomidin PsA hastalarında etkinliğini inceleyen birkaç randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Yüz doksan hastayı içeren plasebo kontrollü bir çalışmada, ACR 20 cevabı %36,3 olarak bulunmuştur ve bu yanıt plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksektir.<sup>[5]</sup>

Yan etki bakımından göz önünde bulundurulması gereken hususlar; hipertansiyon, ishal, bulantı, hepatotoksisite ve fetal toksisite riskidir. Gastrointestinal yan etkiler genelde hafiftir, ilaç kullanımının ilerleyen günlerinde kendiliğinden düzelir, nadiren kronikleşir. Transaminaz yüksekliği hastaların yaklaşık %10’unda görülür, doz azaltımı veya ilaca ara verilmesiyle düzelir. Alta yatan karaciğer hastalığı varlığı veya eşlik eden ilaç kullanımı varlığında risk artar. Leflunomid kullanan romatoid artrit (RA) hastalarının bir bölümünde, özellikle non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı da varsa hipertansiyon görülmüştür. Bunun olası nedeni NSAİİ aktivitesinin artmasıdır. Bu hastalarda düzenli tansiyon takibi önerilmektedir. Periferik nöropati, döküntü ve alopesi de daha az sıklıkla da olsa görülebilmektedir. Lökopeni ve kemik iliği toksisitesi ise metotreksata göre daha nadir görülmektedir. Bilinen fetal toksisite nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır; maruziyet durumunda kolestramin ile ilaç eliminasyonu hızlandırılabilir (günde 3 kez, 8 mg, 11 gün boyunca).

## 3. Sülfasalazin

Diğer sentetik DMARD’ler ve biyolojik tedavilerden sonra sülfasalazin kullanımı azalmıştır. Randomize çalışmalar dahil eldeki veriler sülfasalazinin etkinliğinin kısıtlı olduğunu ortaya koymakla birlikte periferik artrit ve daktilit varlığında halen tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul görmektedir. İki yüz yirmi bir PsA hastanın dahil edildiği sülfasalazin ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada, sülfasalazin plaseboya göre daha etkin bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Önerilen maksimum doz günde 2 kez 1 gram olmakla birlikte yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. Ateş, gastrointestinal intolerans, ilaç ilişkili lupus, toksik epidermal nekrolizise kadar ilerleyebilen deri döküntüsü ilk akla gelen yan etkileridir.

## 4. Apremilast

Yeni tedavi seçenekleri arasında yer alan bu ilaç oral olarak kullanılan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür.<sup>[6]</sup> Halihazırda ülkemizde PsA endikasyonu bulunmamaktadır. Muhtemel etki mekanizması doğal ve edinilmiş bağışıklıkta rol oynayan birçok sitokinin sentezinin inhibisyonudur. Altı gün içinde 10’ar mg’lik doz artımı ile günde 2 kez 30 mg maksimum doza çıkılır. Maksimum etkinlik 2-3 ayda ortaya çıkar. Rutin kan takibi gerekmez, ancak glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk’nin altında ise günlük 30 mg olacak şekilde doz azaltılmalıdır. Entezit ve daktilit üzerine etkinliği mevcut olup özellikle çoklu komorbiditesi olan hastalarda tercih edilebilecek bir seçenek olarak görülebilir. PsA hastalarındaki etkinliğini gösteren PALACE-1 çalışmasında dahil edilen 504 PsA hastasında, plaseboya

göre anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur ve ACR 20 yanıtı %40 civarındadır.<sup>[7]</sup> Bu çalışmada en sık yan etki hafif gastrointestinal sistem intoleransı olmuştur ve bu yan etkiler genelde kendini sınırlamıştır. Küçük bir hasta grubunda da kilo kaybına neden olmuştur. Depresyon sıklığının arttığına yönelik sinyaller olduğu için bu yönden hastalar takip edilmelidir.

## B. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'ler (JAK inhibitörleri)

### 1. Tofasitinib

Tofasitinib oral olarak kullanan JAK 1-3 inhibitörüdür. DMARD veya anti-TNF dirençli PsA hastalarında etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Oral PsA denemesi (OPAL) Broaden çalışmasında 422 aktif en az 1 konvansiyonel DMARD'ye dirençli hasta tofasitinib 2x5 mg veya 2x10 mg veya adalimumab koluna ayrılmıştır. Sırasıyla ACR 20 yanıtları %50, %61, %52 olarak raporlanmış ve bu oranlar anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[7]</sup> OPAL Beyond çalışmasında anti-TNF dirençli 395 hasta tofasitinib 2x5 mg veya 2x10 mg veya plasebo koluna ayrılmıştır. ACR 20 yanıtı 3. ay sonunda sırasıyla %50, %47 ve %24 olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Yan etkiler ise RA hastalarındaki profile benzer olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak tofasitinibin randomize kontrollü çalışmaları hem sentetik DMARD sonrasında, hem de anti-TNF'ye dirençli hasta grubunda etkili ve güvenilir olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ülkemizde PsA tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır.

Tofasitinib öncesi tüberküloz taraması ve gerekli durumlarda profilaksi önerilmektedir. Tedavi öncesi ve

sonrasında düzenli olarak karaciğer fonksiyon testi, lipid profilleri ve tam kan sayımı takibi de önerilmektedir.

### 2. Filgotinib

Birçok enflamatuvar romatizmal hastalıkta çalışmaları devam eden oral, selektif JAK-1 inhibitörü olan filgotinibin PsA hastalarındaki etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışma yayınlanmıştır. En az 1 konvansiyonel DMARD'ye dirençli 131 PsA hastasının tedavisine günlük 200 mg oral filgotinib eklenmesi 16 hafta sonucunda plaseboya göre ACR 20 yanıtını anlamlı olarak artırmıştır (%80'e karşılık %33).<sup>[9]</sup> Deri tutulumu, entezit ve hasta kaynaklı ölçütlerde anlamlı olarak düzelme gözlenmiştir. İki grup arasındaki yan etki dağılımı da benzer gözlenmiştir. Bu ilaç ile ilgili faz 3 çalışma devam etmektedir. Filgotinibin PsA hastalarında ulaştıkları %80 ACR 20 cevabı şu ana kadar elde edilen en yüksek cevaptır. Faz 3 çalışma sonuçları bu nedenle merakla beklenmektedir.

## C. Biyolojik DMARD Tedavileri

PsA tedavisinde kullanılan biyolojik DMARD'lerin ACR cevapları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu ilaçların TNF naif ve TNF dirençli hasta grubunda etkinlikleri farklı olmasından dolayı sonuçlar ayrı ayrı verilmiştir.

### 1. Anti-TNF Ajanlar

Ülkemizde mevcut kullanımda olan 5 anti-TNF ajan (infliksimab, adalimumab, etanersept, sertalizumab pegol ve golimumab) PsA hastalarında uzun süredir etkin olarak kullanılmaktadır. Artrit üzerine bu ajanların etkinlikleri benzerdir, deri üzerine etkinlikleri farklılık

**Tablo 1.** Randomize kontrollü çalışmalarda biyolojik modifiye edici antiromatizmal ilaçların 24. hafta Amerikan Romatoloji Koleji 20-50-70 cevapları

	ACR 20			ACR 50			ACR 70		
	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR
Adalimumab	-	58	-	-	36	-	-	20	-
Etanersept	-	59	-	-	38	-	-	11	-
İnfliksimab	-	58	-	-	36	-	-	15	-
Golimumab	-	52	-	-	32	-	-	18	-
Sertalizumab	-	58	-	-	36	-	-	25	-
Secukinumab	54	58	45	35	39	-	16-22	22	15
İksekizumab	-	58-62	48-53	-	40-46	27	-	23-34	12-22
Brodalumab	51-64	-	-	33	-	33-35	9-14	-	-
Ustekinumab	44-49	49-55	34	23-28	28	-	9-14	14	-
Guselkumab	58	57	67	34	-	-	14	-	-
Tofasitinib	59	59	59	38	38	38	18-21	18	21
Filgotinib	80	81	-	48	55	-	23	-	-
Apremilast	37-41	43	35	15-20	-	-	4-11	-	-
Abatasept	39-48	44-56	31-36	25	-	-	13	-	-

IXE 80 mg/2 ve 4 hafta, BRO 140-280 mg, SEC 300 mg, UST 90 mg, APR 30 mg, TOFA 2x5 mg, \*APR:16. hafta verileri verilmiştir, TNF: Tümör nekroz faktör, ACR: Amerikan romatoloji koleji

gösterebilmektedir. Deri bulguları ve daktilit üzerine etanerseptin etkisi görece olarak daha geç çıkmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Entezit ile ilgili yapılan bir meta-analizde infliksimab, golimumab ve sertolizumabın efektif olduğu, adalimumabla ilgili ise elde yeterli çalışma olmadığı belirtilmiştir.<sup>[10]</sup> Bu nedenle hastanın tutulum özellikleri, tercih ettiği tedavi sıklığı, ilaçların uygulama yollarındaki farklılıklar temel olarak ilaç seçimine yön vermektedir.

a. İnfliksimab: 0, 2., 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir 5 mg/kg dozunda uygulanır. Metotreksat ile birlikte kullanıldığında ilaçta kalım bir miktar artmaktadır.

b. Etanersept: Haftalık 50 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Ciddi deri hastalığı varlığında haftalık doz ilk üç ay 2 katına çıkarılabilir.

c. Adalimumab: İki haftada bir 40 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Benzer olarak ciddi deri hastalığı varlığında doz 2 katına çıkarılabilir.

d. Golimumab: Ayda bir 50 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır.

e. Sertolizumab pegol: 400 mg'lik yükleme rejimini takiben 2 haftada bir 200 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Bazı durumlarda aylık 400 mg'lık form da tercih edilebilir.

Tüm bu ajanların etkinlikleri birçok klinik çalışmada gösterilmiş olup ACR 20 yanıtları genellikle %60 civarındadır.<sup>[11-16]</sup> Artrit aktivitesinde azalma, psikososyal durumda düzelme, entezit, daktilit ve deri lezyonlarında belirgin düzelme kanıtlanmış etkileridir.<sup>[17-22]</sup> Klinik çalışmaları destekleyen gerçek yaşam verileri mevcuttur. Yedi yüz altmış dört hastanın takip edildiği DANBİO gerçek yaşam verilerinde, ilk anti-TNF'de ortanca ilaçta kalım yaklaşık 3 yıl olarak bulunmuş, ACR 50 yanıt oranı da %45 olarak saptanmıştır.<sup>[23]</sup> Ayrıca bu ajanların radyografik progresyonu azalttığına işaret eden meta-analizler de mevcuttur.<sup>[24]</sup>

Anti-TNF tedavi öncesinde tüberküloz taraması yapılması, latent enfeksiyonun tedavi edilmesi önerilmektedir. Yine diğer fırsatçı enfeksiyonlar açısından uyanık olunmalı, ciddi organ yetmezlikleri durumlarında bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Melanom-dışı deri kanserleri ve hematolojik maligniteler yönünden hastalar takip edilmelidir; demiyelinizan hastalık öyküsü olduğunda bu ilaçların kullanımı sakıncalı olabilir.

## 2. T-hücre Ko-stimülatör İnhibitörleri

### Abatasept

Selektif T-hücre ko-stimülatör modülasyonu yapan abatasept, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 molekülünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG1 molekülünün Fc kısmının

füzyonu ile oluşturulan bir proteindir. T hücrelerin CD28 molekülü üzerinden aktivasyonu önlenir, enflamatuvar kaskadın gelişimi önlenir. İntravenöz ve subkütan yolla verilebilir. İntravenöz doz 60 kilo altında aylık 500 mg, 60-100 kilo arası aylık 750 mg, 100 kilo üzerinde aylık 1000 mg'dır. Bu dozlar başlangıçta 2 haftada bir 2 kez uygulanır, sonrasında aylık uygulanır. Subkütan kullanım ise haftalık 125 mg'dır. Enfeksiyon riski olmakla birlikte bu risk anti-TNF ajanlara göre bir miktar daha düşüktür.<sup>[25]</sup> Ayrıca multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda progresyona neden olmaması da önemli bir kullanım alanı yaratmaktadır.<sup>[26]</sup> 2017 yılında yayınlanan, 424 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında, anti-TNF kullanım öyküsü olan 213 PsA hastasında 24. haftadaki ACR 20 yanıtı plasebo kolunda %22,3 iken abatasept kolunda %39,4 olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde daktilit ve entezit sıklığı abatasept kolunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İlacın etkinliği 1 yıl sonunda da devam etmektedir. Güvenlik verilerinde plasebo ile benzer profil gözlenmiştir.<sup>[27]</sup>

## 3. Anti-IL-17 Tedaviler

### a. Secukinumab

Secukinumab insan anti-IL-17A monoklonal antikorudur. 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda 150 mg yükleme dozunun ardından 4 haftada bir 150 mg dozunda subkütan olarak uygulanır. Yanıtsız hastalarda 4 haftada bir 300 mg'ye çıkılabilir. Ciddi deri tutulumu olanlarda doz 300 mg olarak tercih edilir. Genelde üçüncü ayda maksimum etkinliğe ulaşılır. FUTURE-1 çalışmasında dahil edilen 606 hastada klinik ve radyografik düzelme, entezit ve daktilit sıklığında belirgin azalma gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Bu çalışmada 150 mg secukinumab kullanılan kolun anti-TNF naif grubunda ACR 20 yanıtı %55,6; anti-TNF dirençli grubunda ise ACR 20 yanıtı %38,3 olarak raporlanmıştır. Çok merkezli plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (FUTURE-2), 397 PsA hastasında deri ve eklem bulgularında anlamlı düzelme sağlandığı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini yükselttiği, ACR 20 yanıtının anti-TNF naif grupta %63 ve %58 (150 mg ve 300 mg, sırasıyla), anti-TNF dirençli grupta %30 ve %45 (150 mg ve 300 mg, sırasıyla) olduğu, etkinliğin ayrıca sürdürülebilir olduğu rapor edilmiştir.<sup>[29]</sup> Secukinumab hem sentetik DMARD'ler, hem de anti-TNF sonrasında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Ülkemizde PsA tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır, geri ödemesi ise bir anti-TNF ajana etkisizlik durumunda olmaktadır.

Secukinumab alan hastalarda her ne kadar tüberküloz reaktivasyonu ile ilgili yeterli veri olmasa da bu hastalara latent tüberküloz taraması ve tedavisi önerilmektedir.

## b. Ixekizumab

Ixekizumab humanize anti-IL-17A monoklonal antikordur. Ülkemizde henüz kullanıma girmemiştir, esas etkinliği psöriyazis üzerinedir, klinik çalışmalarda ayrıca PsA üzerine etkin olduğu gösterilmiştir. Yüz altmış mg yüklemeyi takiben 2 veya 4 haftada bir 80 mg subkütan yolla uygulanır. SPIRIT-P1 çalışmasında ixekizumab, plasebo kontrollü ve adalimumab ile aktif kontrollü olarak karşılaştırıldığı çalışmada ACR 20 cevabı %60 civarında saptanmıştır ve yanıt oranları adalimumab ile benzer olarak bulunmuştur.<sup>[30]</sup> Yan etki profili de adalimumab ile benzer olarak bulunmuştur. SPIRIT-P2 çalışmasında 363 anti-TNF yanıtız veya tolere edemeyen PsA hastasında ACR 20 yanıtı %50 civarında ve plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>[31]</sup>

## c. Brodalumab

İnsan monoklonal IgG2 antikordur ve IL-17 reseptör antagonistidir. Asıl olarak psöriyaziste onay alan bu ilacın PsA üzerine etkinliği de gösterilmiştir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada 168 aktif PsA hastasında 12. haftada 140 mg kolunda ACR 20 yanıtı %37, 280 mg kolunda %39 olarak rapor edilmiştir. 24. haftada bu oranlar sırasıyla %51 ve %64 olarak bildirilmiş ve plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[32]</sup> Bu çalışmada yan etki bakımından iki kolda anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, takip sırasında ortaya çıkan intihar girişimlerindeki artış nedeniyle ilaç aktif klinik kullanıma girememiştir. Bu durumu aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 4. Anti IL12/IL-23 Tedaviler

### a. Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak alt ünitesi olan p40 proteinine karşı geliştirilen bir insan monoklonal antikordur. Yüz kilo altındaki hastalarda 0-4. ve sonrasında 12 haftada bir 45 mg dozunda, 100 kilo üzerindeki hastalarda ise aynı zaman şeması ile 90 mg dozunda subkütan yolla uygulanır. IL-23 molekülü, immün regülasyon ve eklem hasarında önemli rol oynar. Ayrıca IL-23, IL-22 salgılanmasını uyarır ki bu molekül keratinosit proliferasyonunu ve yeni kemik oluşumunu uyarır.<sup>[33]</sup> PSUMMIT 1 çalışmasında, NSAİİ veya konvansiyonel DMARD alan aktif 615 PsA hastanın plasebo veya ustekinumab verilerek karşılaştırıldığı çalışmada ACR 20 yanıtları ustekinumab kolunda %50 civarında rapor edilmiştir.<sup>[34]</sup> Ayrıca fiziksel fonksiyon, deri tutulumu, daktilit ve entezitte de anlamlı düzelme saptanmıştır. Tüberküloz, malignite veya ölüm bu hastalarda rapor edilmemiştir. PSUMMIT 2 çalışmasında, konvansiyonel DMARD veya anti-

TNF tedavisine dirençli 312 hasta dahil edilmiştir. Plasebo kontrollü bu çalışmada ACR 20 yanıtı %45 civarında rapor edilmiştir.<sup>[35]</sup> Bu çalışmalar kombine olarak değerlendirildiğinde radyografik progresyonu azalttığı gösterilmiştir.<sup>[36]</sup> Sonuçta ustekinumab ülkemizde PsA tanısında endikedir ve bir anti-TNF sonrasında geri ödemesi bulunmaktadır.

### b. Guselkumab

Guselkumab psöriyaziste belirgin olarak fayda sağlayan, IL-23 molekülünün p19 alt ünitesine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Kullanıldığı doz 0-4. haftalarda sonrasında her 8 haftada bir subkütan 100 mg'dir. Yüz kırk dokuz aktif PsA hastasının dahil edildiği faz 2 randomize kontrollü çalışmada 24. haftada ACR 20 yanıtı plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%58'e karşılık %18).<sup>[37]</sup> Faz 3 çalışmasında (DISCOVER-1) 24. haftadaki ACR20 yanıtları 4 haftada bir uygulanan doz aralığında %59, 8 haftada bir uygulanan doz aralığında %52 (plasebo kolunda %22) olarak ve plaseboya göre anlamlı olarak yüksek raporlanmıştır. En sık yan etki enfeksiyon olmakla birlikte yan etki profili de her iki grupta benzer bulunmuştur. Henüz günümüzde PsA'da onaylanmamıştır ve geri ödemeye girmemiştir.

## Türkiye Romatoloji Derneği Psöriyatik Artrit Tedavisi Önerileri

EULAR, GRAPPA ve ACR tarafından PsA tedavi önerileri yayınlanmış ve farklı zamanlarda güncellenmeleri yapılmıştır. 2018 yılında Türkiye Romatoloji Derneği'nin psöriyatik artrit tedavi önerileri yayınlanmıştır (Tablo 2). Bu tedavi önerileri kas-iskelet hastalıkları ile ilgilenen klinisyenlere yol göstermesi açısından önemlidir.

### Sonuç

PsA tedavisinde kullanılacak 17 farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedavileri çoğu ülkemizde kullanılabilir, yeni tedavi seçenekleri de yoldadır. Buna farklı tedavi seçeneklerine rağmen halen PsA hastalarında tam olarak hastalık kontrolünü sağlama mümkün olamamaktadır. PsA'da tutulan alanın baskınlığına göre önce sentetik DMARD'ler gerekirse biyolojik DMARD'ler ve hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir. Tedavilerin etkinliği kadar yan etkilerini ve maliyetini de göz önüne alınarak en optimum tedavi seçenekleri hastalarımıza uygulanmalıdır.



**Tablo 2.** Türkiye romatoloji derneği psöriyatik artrit tedavi önerileri

<b>Öneri No: Genel prensipler</b>		<b>Ortalama (SS)</b>	<b>Kabul ≥8 (%)</b>
1. PsA hastalarının yönetimini romatoloji uzmanı yapar. Deri bulguları baskın hastalarda dermatoloji bölümü ile yakın ilişki kurulmalı ve tedavi kararı baskın tutulum dikkate alınarak ortaklaşa verilmelidir.		9,3±1,8	94,5
2. Tedavi kararında hekimler tedavinin etkinliğini, istenmeyen etkilerini hastalara izah etmeli, onların görüşlerini de dikkate alarak yarar-zarar dengesi içerisinde en uygun bakımı sağlamalıdır.		9,7±0,4	100
3. PsA hastalarında temel amaç yaşam kalitesini en üst düzeye çıkartmak için mümkün olan en düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır.		9,6±0,5	100
4. PsA hastaları değerlendirilirken eklemler, aksiyal tutulum, entezler, daktilit, deri ve tırnak değişiklikleri hesaba katılmalıdır. Tedavi kararı ağırlıklı tutulumu göre ayarlanmalıdır.		9,7±0,4	100
5. Tedavinin başlangıcında ve takipler sırasında hastalık aktivitesini yansıtan standart ölçüm parametreleri kullanılmaya çalışılmalıdır.		8,7±1,8	94,5
6. Standart ölçüm parametreleri olarak DAPSA, MDA birleşik puanlamaları kullanılabilir.		8,1±1,8	76,9
7. Hastanın değerlendirilmesi aşamasında komorbiditeler, örneğin obezite, metabolik sendrom, gut, Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, depresyon ve anksiyete dikkate alınmalıdır.		9,5±0,5	100
<b>Tedavi Önerileri</b>	<b>Kanıt Düzeyi</b>	<b>Ortalama (SS)</b>	<b>Kabul ≥8 (%)</b>
1a. NSAİİ ilaçların artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda semptomatik amaçla kullanımları uygundur.	1b	9,6±0,6	100
1b. NSAİİ ilaçların uzun süreli kullanımında komorbid durumlar eşliğinde yarar-zarar dengesi gözetilmelidir.	4	9,5±0,6	100
2a. Glukokortikoid enjeksiyonları periferik eklemlere (özellikle monoartritte), sakroiliak eklemlere, daktilit ve entezit tedavisine yönelik olarak yapılabilir. Uyarı: Yük taşıyan entez bölgelerine enjeksiyon yapılırken rüptür riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.	3b	9,2±0,9	94,5
2b. Enflamatuvar belirti ve bulguları olan, semptomatik hastalarda glukokortikoidler oral olarak mümkün olan en düşük dozda (<7,5 mg/gün) ve sürede kullanılmalıdır. Uyarı: Oral steroidlerin kesilmesinin psöriyazis lezyonlarında tepkisel artışa neden olabileceği akılda tutulmalıdır.	4	9,0±1,2	92,1
3a. Sentetik DMARD olarak metotreksat <sup>a</sup> , leflunomid <sup>b</sup> ve sulfasalazin <sup>c</sup> kullanılabilir.	a <sup>1</sup> b, b,c 3	9,4±0,8	94,5
3b. Metotreksat ilk tercih edilecek sentetik DMARD'dir (özellikle deri tutulumu belirgin olan hastalarda).	1b	9,7±0,5	100
3c. Sentetik DMARD'ler erken dönemde (ilk 3 ay içerisinde) periferik artrit ve daktilit varlığında başlanmalıdır.	4	9,6±0,5	100
3d. Sentetik DMARD'lere yetersiz yanıt alınan hastalarda bu ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Uyarı: Sentetik DMARD'lerin kombine kullanımında oluşabilecek istenmeyen etkiler gözetilmelidir.	4	8,6±1,7	84,6
4a. Sentetik DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren veya intolerans geliştiren hastalarda biyolojik DMARD'ler kullanılabilir	1b	9,3±0,6	100
4b. Biri metotreksat olmak üzere sentetik DMARD tedavilerine yanıt veren veya intoleransı olan hastalarda ilk seçilecek biyolojik DMARD'ler TNF inhibitörleridir. Bu gruptan adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab, veya sertolizumab kullanılabilir.	1a	9,3±0,8	94,5
4c. TNF inhibitörlerinin standart tedavilere dirençli periferik artrit, aksiyal tutulum, daktilit (etanersept daha az etkin) ve entezit varlığında kullanılması ön planda önerilmektedir.	1b	9,3±0,6	100
4d. TNF inhibitörleri ile sentetik DMARD'lerin kombine kullanımı daha belirgin etki sağlayabilir ve biyolojik ilaçlara devamlılığı artırabilir.	4	9,3±0,7	97,4
4c. Bir TNF inhibitörüne yanıt vermezlik durumunda diğer bir TNF inhibitörü denenebilir.	1b	9,4±0,6	100
5a. TNF inhibitörlerine yanıt vermezlik durumunda veya kullanılmadığı şartlarda diğer biyolojik DMARD'ler kullanılabilir. • IL12/23 blokajı (ustekinumab) • IL-17A blokajı (secukinumab) • JAK-kinaz inhibitörleri (tofositinib) etkili tedavi seçenekleridir.	1b	9,4±0,6	97,4
5b. TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt veren periferik artrit, daktilit ve entezit varlığında • Secukinumab • Ustekinumab • Tofositinib kullanılabilir.	1b	8,3±2	92,3
5c. Anti-TNF tedaviye yetersiz cevap veren aksiyal tutulum varlığında secukinumab kullanılabilir.	4	8,6±2,1	94,5

SS: Standart sapma, PsA: Psöriyatik artrit, TNF: Tümör nekroz faktör, IL: İnterlökin, JAK: Janus kinaz, DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, MDA: Minimal hastalık aktivitesine

## Kaynaklar

1. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
2. 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;75:499-510.
3. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New grappa and eular recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1251-3.
4. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J Rheumatol* 2016;43:356-61.
5. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
6. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156-67.
7. 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;73:1020-6.
8. 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;377:1525-36.
9. 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;392:2367-77.
10. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290-4.
11. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
13. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
14. 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;52:3279-89.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
19. 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;52:1227-36.
20. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial adept. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R113.
21. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase iii, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2504-17.
22. van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: Results of the rapid-psa 24-week phase iii double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014;73:233-9.
23. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the nationwide danish danbio registry. *Arthritis Rheum* 2011;63:382-90.
24. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:414-9.
25. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56-66.
26. Khoury SJ, Rochon J, Ding L, et al. Acclaim: A randomized trial of abatacept (ctla4-ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:686-95.
27. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a t-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase iii study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1550-8.
28. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
29. 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;386:1137-46.
30. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17a specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase iii trial spirit-p1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79-87.
31. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate

- response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the spirit-p2 phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2317-27.
32. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-il17ra monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295-306.
33. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. Il-23 induces spondyloarthropathy by acting on ror-gammat+ cd3+cd4-cd8-entheseal resident t cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
34. 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;382:780-9.
35. 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;73:990-9.
36. Spadaro A, Montepaone M, Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy* 2014;6:515-8.
37. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391:2213-24.

# Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansımaları

## The reflection of disease progression in axial spondylarthritis to the imaging

● Servet Akar, Dilek Solmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Spondiloartritler (SpA), güncel klinik sınıflamalara göre periferik ve aksiyal ağırlıklı olarak değerlendirilmektedir. Aksiyal SpA (axSpA) tanımı temel olarak enflamatuvar bel ağrısına ek olarak görüntüleme bulguları (direkt grafi veya manyetik rezonans) veya ilişkili klinik bulguları içermektedir. Hastalık seyrinde progresyonun en önemli belirleyicisi yeni kemik oluşumudur ve tedavide ana hedeflerden biri yeni kemik oluşumunun engellenmesidir. Bu sayede önemli bir morbidite kaynağı kontrol edilmiş olacaktır. Günümüzde yeni kemik oluşumunun değerlendirildiği standart yöntem direkt grafilerdir. Sakroiliak eklem grafisi özellikle tanı ve sınıflandırmada büyük öneme sahipken progresyon için önemi sınırlıdır. Spinal grafiler hastalık progresyonunun takibinde kullanılmaktadır. Tanımlanmış lezyonlardan oluşan çeşitli skorlar aracılığı ile takipler yapılmaktadır. Bu derlemede axSpA seyrinin ve progresyonunun değerlendirilmesi için kullanılan görüntüleme yöntemleri ve skorlama sistemleri gözden geçirilecektir. Kullanılmakta olan yöntemlerin hastalık takibine olan katkılarının yanı sıra kısıtlılıklarına da değinilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Aksiyal spondiloartrit, görüntüleme, radyolojik progresyon, yeni kemik oluşumu

### Abstract

Spondyloarthritis (SpA) is currently evaluated as predominantly peripheral or axial according to the current classification. The definition of axial SpA (axSpA) has been included imaging findings (X-rays or magnetic resonance imaging) or associated clinical findings in addition to chronic back pain. New bone formation is the most important predictors of disease progression. Therefore it is the main target of disease management. Prevention of new bone formation might control an important cause of morbidity. X-rays are currently the standard method in evaluating the new bone formation. Sacroiliac joint graphs are recognized as key imaging in the diagnosis and classification, but its importance is limited in progression. Spinal X-rays are used in the follow-up of disease progression. Various radiographic scores, which are consisted of defined lesions, are used for progression. In this review, the imaging methods and scoring systems which are used to evaluate the disease course or progression of axSpA will be evaluated. In addition to the contribution of these methods used to follow up, the limitations also will be discussed.

**Keywords:** Axial spondyloarthritis, imaging, radiographic progression, new bone formation

### Giriş

Spondiloartritler (SpA) ortak genetik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri nedeni ile bir çatı altında incelenen bir grup kronik sistemik enflamatuvar bir hastalığı temsil etmekte üzere kullanılan bir kavramdır. Ortak klinik özellikleri arasında öncelikle sakroiliak eklem olmak üzere aksiyal iskelet tutulumu, periferik eklem ve entezis bölgelerinde enflamasyona yol açmaları sayılabilmektedir. Ayrıca bu grup hastalarda başta HLA-B27 olmak üzere ortak genetik yatkınlık faktörleri yanında akut anterior üveit, enflamatuvar barsak hastalıkları ve psoriasis gibi eklem dışı tutulumlar da diğer ortak özellikler arasında yer almaktadır. Son dönemde bu alanda en önemli gelişmelerden birisi hastalığın ağırlıklı

klinik tutulumuna göre periferik (artrit, daktilit veya entezit) ve aksiyal (sakroiliak eklem ve/veya omurga tutulumu) SpA (axSpA) olarak sınıflanmasıdır.<sup>[1-3]</sup>

AxSpA kavramı içerisinde; 1- radyografik olarak şüphesiz sakroiliitin görüldüğü önceleri ankilozan spondilit (AS) olarak adlandırılan ve son zamanlarda daha çok radyografik (r-) axSpA grubu olarak anılan hastalar ile 2- radyografik sakroiliitin görülmediği non-radyografik (nr-axSpA) hastaları yer almaktadır.

Romatolojik hastalıklarda klinik bulgularının ortaya çıkmasında enflamasyon, yapısal hasar ve tamir süreçleri rol oynamaktadır ve tüm bu süreçler genelde tedavide kullanılan ajanların hastalığı modifiye edip etmediğinin

### İletişim / Correspondence:

Servet Akar, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 244 02 85 ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3734-1242

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



ortaya konulmasında temel kavramlar arasında sayılmaktadır. Özellikle axSpA grubu hastalarda hastalığın en korkulan komplikasyonu olarak yeni kemik oluşumu ve bununla ilişkili olarak fonksiyonel kısıtlılık gelişimi sayılabilir. Nitekim SpA'da tedavi hedefleri arasında hastalığın ağrı ve enflamasyon başta klinik bulguların iyileştirilmesi, fonksiyonların korunması ve iyileştirilmesi yanında yapısal hasarın engellenmesi veya yavaşlatılması sayılmaktadır.<sup>[4]</sup>

Spondiloartrit tanısında ve izleminde hala direkt grafiler en önemli araçlar olmasına karşın direkt grafide görülecek lezyonların (erozyon ve eklem aralığında daralma gibi hasar lezyonları ile skleroz ve yeni kemik oluşumu gibi tamir lezyonlarının) doğrudan enflamasyonu göstermedikleri ve genelde ortaya çıkabilmeleri için yıllara ihtiyaç duyulduğu çok iyi anlaşılmıştır. Oysa bilgisayarlı tomografi (BT) direkt grafide görülebilecek bu lezyonlar için çok daha duyarlı bir yöntem olmasına karşın uzun yıllardır birlikte getirdiği iyonize radyasyon dozu nedeni ile yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise enflamasyonun kendisinin tespit edilebilmesine ve dolayısı ile hastalığın daha erken tanınmasına olanak sağlamıştır.<sup>[5]</sup> Nitekim 2009 yılına kadar tanı ve sınıflamada kullanılan tek görüntüleme aracı olarak direkt grafi kullanılırken Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti [Assessment of Spondyloarthritis International Society; (ASAS)] axSpA<sup>[1]</sup> sınıflama kriterlerinin öne sürülmesinden sonra MRG önemli bir alternatif görüntüleme aracı haline gelmiştir.

Bu bölümde okuyucuların axSpA grubu hastalarda kullanılabilir görüntüleme yöntemleri ile birlikte progresyon kavramı ve progresyonu tanımlamada kullanılabilir yöntemler veya skorlama sistemlerinden bahsedilecektir.

## Aksiyal Spondiloartritte Kullanılabilir Görüntüleme Yöntemleri

### Sakroiliak Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafiler

Standart antero-posterior (AP) pelvik grafiler hala axSpA tanı ve sınıflama ve takibinde ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. Ancak eklem gereğ yukarıdan aşağıya gerekse arkadan öne kavisli bir seyir göstermesi nedeni ile, üç boyutlu bir anatomik yapıyı iki boyuta indirgemeye çalışan AP (Şekil 1a) grafilerin değerlendirmesi, oldukça deneyimli okuyucular için bile, bazen zor olabilmektedir. Bu nedenle AP görüntülerin yanında oblik ve Ferguson görüntülerinin kullanılması ileri sürülmüştür.

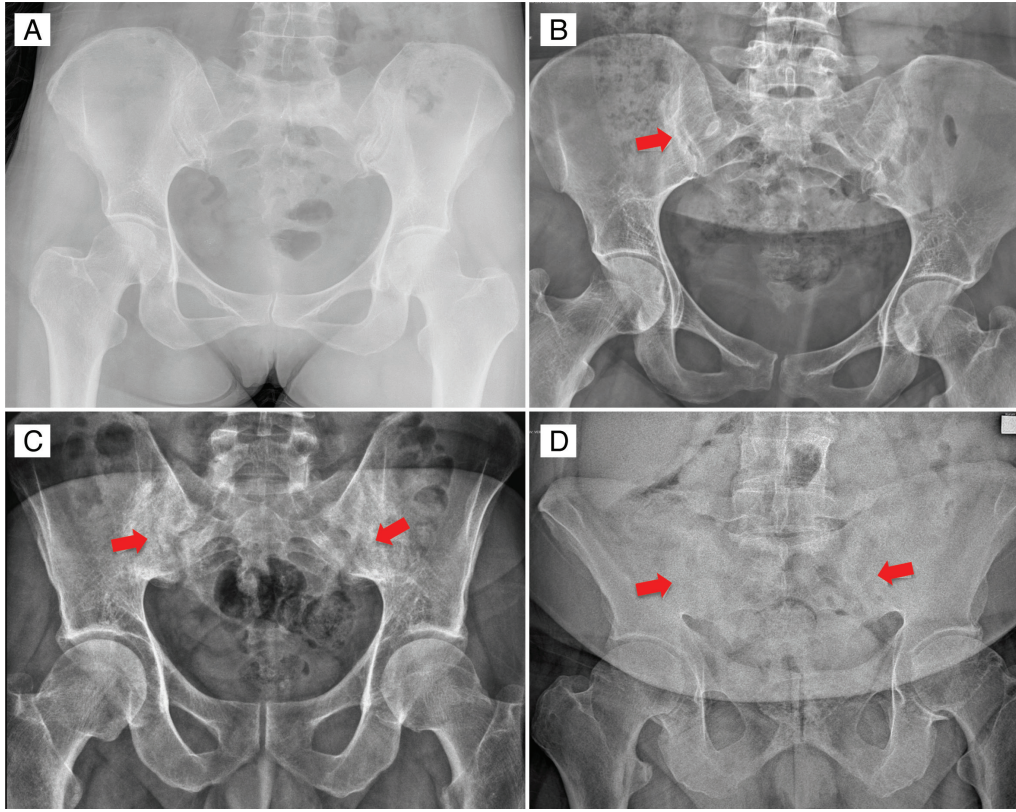
Oblik sakroiliak eklem grafileri (Şekil 1c); hasta 25-30° rotasyonda iken elde edilir ve ön ve arka eklem kenarlarının üst üste gelmesini temin etmek amacı ile çekilir. Ferguson görüntüleri (Şekil 1b) pelvis orta kesiminde tübe kranialye göre 30-35° açı verilmesi ile elde olunur. Bu görüntülerde simfizis pubis izdüşümünün sakrum üzerine getirilmesi ile sakroiliak eklemlerin görüntülenmesine engel olunmaya çalışılır.<sup>[6]</sup> Ancak çoğunlukla bu tip özellikteki görüntülemeler ek bilgi sağlamazken hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunu da artırabilmektedir. Bu nedenle ASAS hem sakroiliak eklemler hem de kalça eklemlerinin tümünü değerlendirmesine olanak sağlaması nedeniyle pelvis AP grafilerin kullanılmasını önermektedir.<sup>[7]</sup>

Standart grafilerde ilk görülen değişiklik genellikle erozyon veya parsiyel ankiloz nedeniyle olabilecek eklem sınırlarının silikleşmesidir. Erozyon genellikle eklem yüzlerinin testere dişleri gibi girintili çıkıntılı görülmesine neden olur ve çok belirgin erozyonlar eklem mesafesinin yalancı şekilde genişlemiş gibi görülmesine yol açabilir (Şekil 2a-c).



**Şekil 1.** Sakroiliak eklem için direkt grafi ile değerlendirilme yöntemleri

- Pelvis antero-posterior grafi
- Pelvis Ferguson grafi
- Sakroiliak eklem oblik grafi



**Şekil 2.** Modifiye NewYork kriterlerine göre sakroiliit dereceleri;  
A. Evre 1 Şüpheli bulgular  
B. Evre 2 Skleroz artışı ve minimal erozyon (kırmızı ok)  
C. Evre 3 Eklem aralığında daralma ve lokalize ankiloz alanları (kırmızı oklar)  
D. Evre 4 bilateral total ankiloz (kırmızı oklar)

Çoğu kez ilk değişiklikler iliak tarafta korteksin daha ince olması nedeniyle bu tarafta gözlenir. İlerleyen dönemde skleroz ve yeni kemik oluşumuna bağlı olarak önce parsiyel daha sonra total ankiloz görülür. Ancak eklem yerleşimi nedeniyle her zaman çok açık şekilde tanınamayabilir ve daha önceki grafilerle karşılaştırılması ya da BT veya MRG gibi kesitsel görüntülemeye olanak sağlayan yöntemler ile gösterilebilir.<sup>[7]</sup>

Direkt grafilerde modifiye New York kriterlerine sakroiliak eklemlerde görülebilecek değişiklikler 5 evre olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).<sup>[8]</sup> Bu kriter setinde şüphesiz sakroiliit veya r-axSpA veya AS varlığı için iki taraflı evre 2 veya tek taraflı en az evre 3 sakroiliit varlığı gereklidir. Bu nedenle daha düşük evre değişikliklerin varlığı tanınmamaktadır.

AS'li hastalarda 4 yıla varan takip süresinde sakroiliak eklemlerde progresyonun %9 oranında görüldüğü ve bu açıdan sakroiliak eklem değişikliklerinin takibinin minör öneme sahip olduğu bildirilmiştir<sup>[9]</sup> ancak nr-axSpA hastalarında yıllık progresyon açısından takibin uygun olabileceği düşünülmektedir.

**Tablo 1.** Modifiye New York kriterlerinde tanımlanmış sakroiliak eklem değişikliklerinin evrenmesi (Şekil 2a-d)

Evre	Tanımlama
<b>Evre 0</b>	Normal
<b>Evre 1 (Şekil 2a)</b>	Şüpheli değişiklikler
<b>Evre 2 (Şekil 2b)</b>	Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
<b>Evre 3 (Şekil 2c)</b>	Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında -Genişleme -Daralma -Parsiyel ankiloz görülmesi
<b>Evre 4 (Şekil 2d)</b>	Siddetli anormallik: total ankiloz

Direkt grafide sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesinin tekrarlanabilirliği ve gözlemcilerin kendisi ve birbirleri olan fikir birliği konusunda uzun süredir bazı kaygılar mevcuttur. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada<sup>[10]</sup> klinik romatolog tarafından axSpA tanısı düşünülen ve 81/104'ü (%78) ASAS axSpA kriterlerini karşılayan (geri kalan 23 hastanın 19'unda MRG pozitif) hastanın direkt grafileri 2 deneyimli kas-iskelet radyoloğu ve 5 romatolog tarafından değerlendirilmiş. Tüm okuyucuların standart kalibrasyon

eğitimi almaları sağlanmış olmasına ve değerlendiriciler arası uyum %94 olarak bildirilmesine rağmen, modifiye New York sınıflaması için ortalama  $\kappa$  (kappa) değeri 0,39 bildirilmiştir. Kas-iskelet radyologları için bahsi geçen değerler %80 ve 0,46 iken en deneyimli romatologlar ile radyologlar arası uyum değerleri %87 ve %78 iken  $\kappa$  değerleri 0,55 ve 0,36 olarak bildirilmiştir. Yani en iyimser tahminler bile okuyucular arası uyumun orta derecede olduğu bulunmuştur. Bu durum daha önceki gözlemlerle de oldukça paralellik göstermektedir. Öte yandan aynı çalışmada erozyonun en düşük fikir birliği (%25) görülen bulgu olduğu ve diskordan sınıflama için olasılık oranı (OR) değerinin 13,5 olduğu da belirtilmiştir.

### **Diğer Aksiyal İskelet Yapılarının Eklemlerin Görüntülenmesinde Direkt Grafiler**

AxSpA hastalarında özellikle r-axSpA'da sakroiliak eklemlerin tutulumundan sonra hastalığın omurganın bel, sırt ve boyun bölgelerinde de tutuluma neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Nitekim nr-axSpA hastalarında omurgayı ilgilendiren yapısal hasarın bazalde daha düşük olduğu ve ilerleyen dönemlerde de daha yavaş geliştiği anlaşılmıştır. AxSpA'da, özellikle reaktif ve psöriyatik artritte olmak üzere bazı hastalarda omurgada atlamalı seyir gözlene de genellikle seyir asendan olmaktadır. Çoğu kez ilk tutulum üst lumbosakral ve torakolomber bileşkede başlar, ardından mid-torakal ve servikal omurga etkilenir. Tek başına servikal omurga tutulumu ise oldukça nadirdir. Omurga tutulumu nedeniyle direkt grafide genellikle gözlenebilecek lezyonlar öncelikle entezis bölgelerinde enflamasyona sekonder gelişen değişiklikler olarak dikkat çeker ve bunların önünde de intervertebral diske ait anulus fibrozisin en dış kesimlerinin vertebra köşelerine yapıştığı yer gelmektedir. Bu şekilde görülebilecek lezyonlar:

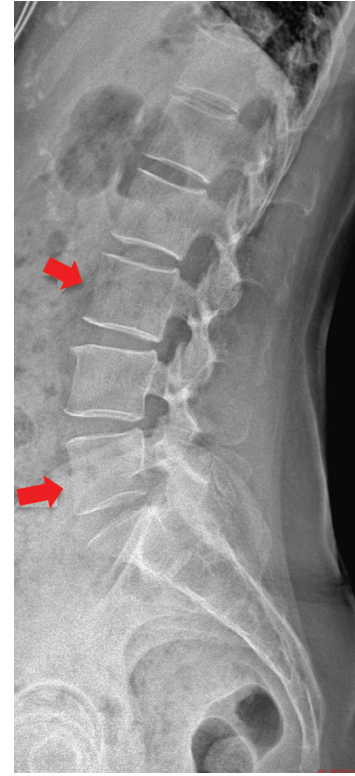
-Andersson tip A lezyonları; vertebra end plate'lerinde dikkat çeken küçük, lokal merkezi erozyonlar ki çoğu belirti vermez ve enfeksiyon ve diğer nedenlerle gözlenen end plate lezyonlarından farklı olarak bir süre değişmeden kalırlar.

-Romanus lezyonları; vertebra'nın genellikle ön köşelerinde gözlenen periferik erozyonlar. İlerleyen dönemde erozyonlar ile birlikte periosteal proliferasyona bağlı olarak vertebra kenarlarının konkavitesini kaybederek karelenmesi (squaring) (Şekil 3).

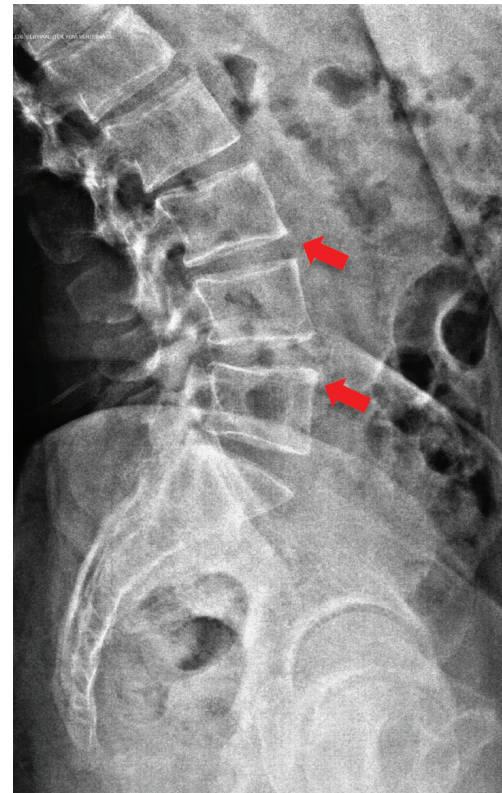
-Vertebra köşelerinde reaktif skleroz gelişimi yani parlaklık artışı (the shiny corner) (Şekil 4).

-Vertebra köşelerinde yeni kemik gelişimi sindesmofit ve bunların köprüleşmesi (Şekil 5). Genellikle AS'de ve enteropatik artritte gözlenen sindesmofitler vertebra köşelerinden (marjinal) gelişen ince ve simetrik (üst

vertebranın alt köşesinden ve alt vertebra'nın üst köşesinden beraberce) gelişirler. Ancak bazen psöriyatik artrit ve reaktif artritte daha fazla olmak üzere non-marjinal (vertebra



**Şekil 3.** Lomber vertebralarda kareleşme (kırmızı oklar)



**Şekil 4.** Lomber vertebra köşelerinde parlaklık artışı (kırmızı oklar)

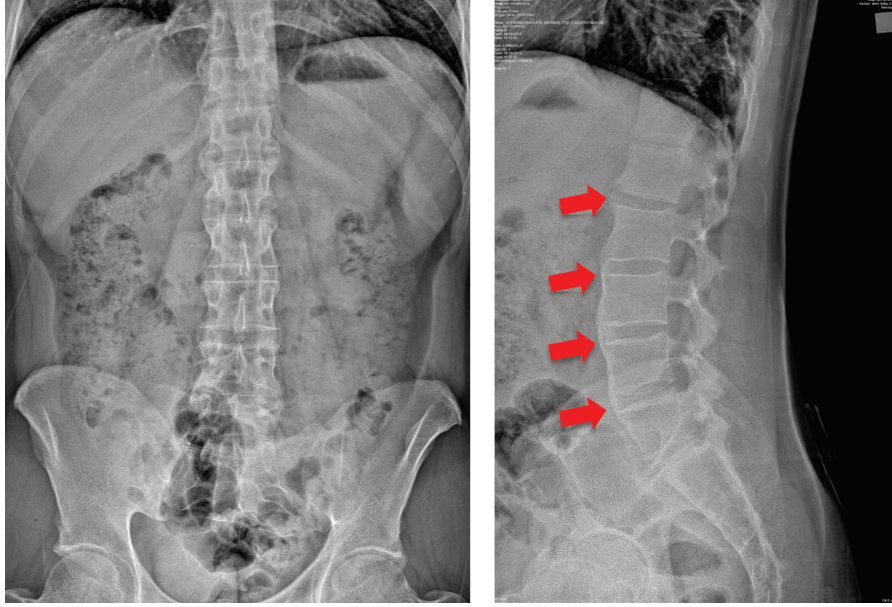
cisminden başlayan), kaba ve asimetrik sindesmofit gelişimi de gözlenebilir. Ayrıca tüm bu değişikliklerin genellikle vertebranın ön köşelerinde görülmesi ve tarif edilmesine karşın arka köşelerinde de gözlenebileceği hatırlanmalıdır.

-Bambu kamışı omurga; progresif sindesmofit büyümesi ve paravertebral yumuşak dokuların olaya katılması ile intervertebral disk mesafesinde köprülenmesi (Şekil 6).

-Omurgada yukarıda sayılan tüm değişikliklerin ön elemanlarda gerçekleştiği dikkat çekecektir. Ancak omurganın posterior yapılarının da etkilenebileceği hatırd tutulmalıdır. Özellikle faset eklemleri tutan enflamasyon

erken evrede direkt grafide değişiklik oluşturmazken geç dönemde yeni kemik gelişimi ile faset eklem ankilozuna yol açar (Şekil 7). Bu durumu hastalıkta AP görüntülerde vertebra cisminin arkasında 2 paralel band şeklinde sklerotik bir hatta (ikili ray manzarası) ve interspinal ligamanın ossifikasyonu da eklenirse üçlü ray manzarasına yol açar.<sup>[7]</sup>

Yukarıda tanımlanan değişikliklerin izlenmesinde genelde lumbosakral vertebra AP ve lateral görüntüleri ile servikal lateral görüntüler kullanılmaktadır. Gerek günlük klinik pratikte gerekse klinik çalışmalar için genelde torakal vertebra grafileri ile servikal AP projeksiyonlar



**Şekil 5.** Lomber vertebra köşelerinde yeni kemik oluşumu (sindesmofit) ve köprülenmeler (kırmızı oklar)



**Şekil 6.** Servikal ve lomber omurgalarda bambu kamışı omurga görünümü



kullanılmamaktadır. Nitekim torakal vertebra için akciğer, servikal vertebra AP görüntüler içinde diğer yapıların süperpozisyonu değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

### Hastalık Seyrinin Takibinde Sakroiliak Eklem Grafileri

Direkt grafiler yukarıda tanımlanan tanısız bulgular ile klinisyene yardımcı oldukları gibi hastalığın takibinde de yardımcı olabilir. Aksiyal SpA'lı hastaların doğal seyri hakkında az sayıda çalışma mevcuttur. Genel olarak nr-axSpA hastalarının daha kısa hastalık süresi ve daha az radyografik yapısal hasar sahibi olmalarına rağmen AS veya r-axSpA ile benzer hastalık yüküne sahip oldukları yani hastalık aktivite ve fonksiyonlarının benzer olduğu bilinmektedir. Ancak yine de nr-axSpA için hastalık progresyonu denildiğinde şüphesiz radyografik sakroilit veya r-axSpA gelişimi anlaşılmaktadır. Gerek tanımlamanın göreceli yeni olması gerekse bu konudaki longitudinal çalışmaların az sayıda olması nedeni ile yeterli veri bulunmamaktadır. Undiferansiye SpA hastalarının AS'ye progresyon hızını değerlendiren çalışmaların yakın zamandaki bir meta-analizinde<sup>[11]</sup> havuzlanmış progresyon hızı 0,323 [%95 güven aralığı (GA) 0,257-0,389] bulunmuş ve progresyon için önemli belirleyici olarak takip süresi bildirilmiştir. Nitekim progresyon hızı 5 yılda 0,220 (%95 GA 0,110-0,330), 8 yılda 0,291 (%95 GA 0,257-0,399) ve 10 yılda 0,399 (%95 GA



**Şekil 7.** Servikal faset eklem artrozu (kırmızı oklar)

0,190-0,608) olarak tahmin edilmiştir. Yine bu çalışmada Asya kökenli çalışmalarda daha yüksek progresyon rakamları verildiği de not edilmiştir. Ancak bu meta-analize konu olan çalışmaların ASAS sınıflaması dışında Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu veya Amor kriterlerine göre sınıflanan hastaları dahil ettikleri ve bazalde çok farklı hastalık süresine sahip oldukları hatırlanmalıdır.

Modern anlamda nr-axSpA denilebilecek hastaların değerlendirildiği ilk çalışmalardan birinde, Almanlar  $\leq 5$  yıl semptom süresine sahip hastaları dahil ettikleri German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) kohortunda<sup>[12]</sup> 2 yılda %11,6 hastanın radyografik sakroilit geliştirdiğini ve bazalde yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin bu progresyonu tahmin ettiren tek karakteristik olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sakroiliak eklemlerin skorlaması için okuyucular arasında ancak orta derecede bir uyum olduğu ve bazalde AS olarak sınıflanmış hastaların %2,6'sının 2 yılın sonunda artık radyografik sakroilit olarak değerlendirilmediği de bildirilmiştir. Nitekim daha sonra nr-axSpa grubunda progresyon olan hasta oranından regresyon olan hastaların çıkarılması sonucu %3,8 hastanın “net” progresyon gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>[13]</sup> Ancak bu oranının belirlenmesinde payda olarak yalnızca nr-axSpA hastaları değil tüm axSpA kohortu sayısı kullanılmıştır.

Net progresyon kavramı bize bu tip tıbbi sonlanım ölçeklerinde başımıza gelebilecek “ölçüm hatası” (measurement error) kavramını hatırlatmaktadır.<sup>[14]</sup> Nitekim araştırmacılar birden fazla okuyucunun grafileri değerlendirmesi ve okuyucuların grafilerin zamanlamasına kör olması gibi bazı yöntemlerle ölçüm hatasını azaltmaya çalışırlar. Daha sonra bahsedilecek olan Spinal skorlama sistemlerinin çoğunluğunda olduğu gibi progresyon bir sürekli değişken kullanıldığında ölçüm hatası daha fazla göz önünde bulundurulabilmektedir. Nitekim sakroiliak eklemlerde yapısal hasarın “hastaların ele alınması” gibi dikotom değişkenler için (progrese olanlar ve progrese olmayanlar) ölçüm hatasının göz ardı edilmesi söz konusu olabilir. Ancak ölçüm hatası ile baş etmede net progresyon kavramı ile başlangıçta AS olarak sınıflandırılmış olan hastaların regrese olan oranlarının analize dahil edilmesi hala tartışılan kavramlardan birisidir.

İngilizlerin ASAS kriterlerinin geçerliliğini test ettikleri bir çalışmada bazalde ASAS kriterlerine göre nr-axSpA olarak sınıfladıkları 21 hastanın 8 yıl takipte üçünün modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroilit geliştirdiklerini bildirmişlerdir.<sup>[15]</sup> Bu hasta grubunda bazalde MRG'de kemik iliğinin ileride AS gelişimi için %100 duyarlı olduğu bulunmuştur.

Ülkemizden bildirilen bir takip çalışmasında bazalde sakroiliak eklem MRG'de enflamasyonu olup direkt grafide sakroiliit olmayan ve en az 1 yıllık takipte direkt grafisi bulunan 314 hastanın ortalama 35 aylık takibinde 24'ünde (%7,6) radyografik sakroiliit geliştirdiği görülmüştür.<sup>[16]</sup> Bu çalışmada bazalde MRG'de hem enflamatuvar hem de yapısal lezyonlar ile erkek cinsiyetin radyografik sakroiliit gelişimini tahmin ettirebileceği bulunmuştur.

Daha yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nden Rochester Epidemiology Project kapsamında<sup>[17]</sup> 1985 ile 2010 yılları arasında 2151 hasta içerisinde ASAS kriterlerine göre 83 bireyin nr-axSpA olarak sınıflanabileceği bulunmuş ve bu hastaların 5, 10 ve 15 yıllık takipte %94, %83 ve %74'ünün hala nr-axSpA olarak kaldıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada görüntüleme kolundaki hastaların daha yüksek oranda AS geliştirdikleri de tespit edilmiş [HR 3,5 (%95 GA 1,15-10,6)].

Erken axSpA kohortları için oldukça iyi bir örnek olan Fransızların erken ( $\geq 3$  ay ama  $< 3$  yıl) enflamatuvar bel ağrısı olan bireyleri dahil ettikleri çok merkezli DESIR kohortunda<sup>[18]</sup> bazal ve 2 yıllık takipte pelvis grafisi olan 449 hastadan 16/326 hastanın (%4,9) nr-axSpA'dan r-axSpA'ya progrese olduğunu bildirilmiştir. AS gelişimi için sigara içimi, HLA-B27 varlığı ve sakroiliak eklem MRG'de enflamasyon varlığı bağımsız risk faktörleri idi. Ancak aynı çalışmada başlangıçta AS olarak sınıflanmış 7/123 hastanın

da (%5,7) 2 yılda nr-axSpA olarak sınıflandığı bulunmuştur. Bu durumda bu çalışmada 2 yılda net progresyon hızı %2 olarak yeniden hesaplanmış (Tablo 2).<sup>[13]</sup>

## Hastalık Seyrinin Takibinde Spinal Grafiler

AS veya r-axSpA hastalarında ise yapısal hasarın ilerlemesi için yukarıda da bahsedildiği üzere sakroiliak eklemlerdeki değişikliklerin izlemi minör öneme sahiptir. Bu nedenle daha çok spinal yapılar ve hatta bir skorlama sisteminde kalça eklemi göz önünde bulundurulmuştur.

Bu amaçla geliştirilmiş olan ilk skorlama sistemlerinden birisi olan Bath Ankylosing Spondylitis Radiology index (BASRI).<sup>[33]</sup> BASRI omurga (BASRI-spine) ve BASRI kalça (BASRI-hip) ve total (BASRI-total) olmak üzere değerlendirilebilir (Tablo 3). BASRI-spine skorlaması =modifiye New York kriterlerine göre sağ ve sol sakroiliak eklem skorlarının ortalaması (0-4) + T12 alt kenarı ile S1 üst kenarına kadar lomber AP ve lateral grafilerden elde edilen kompozit skor (en yüksek skor alınır; 0-4) + C1 alt kenarı ile C7 üst kenarı arasında servikal lateral grafilerden elde edilen skor (en yüksek skor alınır; 0-4) şeklinde hesaplanır ve 0-12 arasında bir değer alabilir. BASRI-total skorun hesaplanması için bu skora kalça değerlendirmesinden elde edilecek olan 0-4 arasında skor da (sağ ve sol kalça eklemlerin ortalama skoru) ilave edildiği için total skor 0-16 arasında bir değer alabilir (Tablo 3).<sup>[33,34]</sup>

**Tablo 2.** Non-radyografik aksiyal spondiloartrit çalışmalarında progresyon hızı ve ilişkili faktörler

Çalışma	nr-axSpA hasta sayısı	Takip süresi	r-axSpA gelişim hızı	Gelişme ile ilişkili faktörler
Sany ve ark. <sup>[19]</sup>	23	28 ay	%30	-
Schattenkircher ve ark. <sup>[20]</sup>	119	2-6 yıl+6 yıl	%25,2+%4,2	-
Mau ve ark. <sup>[21]</sup>	88	10 yıl	%36	HLA B27 pozitifliği
Ostveen ve ark. <sup>[22]</sup>	23	3 yıl	%43,5	MRI'da yapısal değişiklikler
Kumar ve ark. <sup>[23]</sup>	35	11 yıl	%42,9	-
Sampio-Baros ve ark. <sup>[24]</sup>	68	2 yıl	%10	Gluteal ağrı
Huerta-Sil ve ark. <sup>[25]</sup>	66	3,3 yıl	%34	Düşük dereceli sakroiliit, öyküde üveit varlığı
Bennett ve ark. <sup>[26]</sup>	42	8 yıl	%12	MRG'de ciddi sakroiliit, HLA B27 pozitifliği
Sampio-Baros ve ark. <sup>[27]</sup>	111	10 yıl	%24,3	Gluteal ağrı, HLA B27 pozitifliği
Poddubnyy ve ark. <sup>[12]</sup>	95	2 yıl	%3,8	Bazalde artmış CRP
Aydin ve ark. <sup>[15]</sup>	21	7,7 yıl	%14,3	MRI'da aktif sakroiliit
Akar ve ark. <sup>[16]</sup>	314	35 ay	%7,6	Erkek cinsiyet, MRG'de aktif ve kronik lezyon varlığı
Backland ve ark. <sup>[28]</sup>	20	8 yıl	%20	-
Ruderman ve ark. <sup>[29]</sup>	120	11 yıl	%10	-
Wang ve ark. <sup>[17]</sup>	83	10 yıl	%19	ASAS görüntüleme kolunu doldurmak
Dougados ve ark. <sup>[18]</sup>	326	2 yıl	%2	Sigara kullanımı, HLA B27 pozitifliği, MRI'da aktif sakroiliit
Sepriano ve ark. <sup>[30]</sup>	295	4,4 yıl	%5	-
Dougados ve ark. <sup>[31]</sup>	354	5 yıl	%5,1	Artmış CRP, HLA B27 pozitifliği, MRI'da aktif sakroiliit
Constantino ve ark. <sup>[32]</sup>	446	8,3 yıl	%8,1	Düşük derece sakroiliit, aksiyal hastalık

ASAS: Assessment of spondyloarthritis international society, CRP: C-reaktif protein, HLA B27: İnsan lökosit antijeni B27, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, nr-axSpA: Non-radyografik aksiyal spondiloartrit, r-axSpA: Radyografik aksiyal spondiloartrit

Taylor ve ark.<sup>[35]</sup> 1991 yılında Stoke Ankylosing Spondylitis Spine score (SASSS) geliştirmişler ve skorlama sisteminde lateral grafilerde hem arka hem de ön vertebra köşelerinin skorlanmasını önermişlerdir. Çok kısa süre sonra Creemers ve ark.<sup>[36]</sup> SASSS sistemini temel alan bir modifikasyon ileri sürmüşlerdir.

Modifiye (m)SASSS olarak bilinen bu skorlama sisteminde lomber ve servikal lateral grafilerdeki aynı değişiklikler ve yalnızca anterior köşeleri ile skorlanmaktadır. Lomber vertebra grafilerinde T12 alt kenarı, tüm lomber vertebralar ve S1 üst kenarı yani toplamda 12 vertebra köşesi skorlanmaktadır (Tablo 4).

mSASSS sisteminde vertebra köşelerinde görülebilecek erozyon, skleroz veya kareleşme 1 puan ile skorlanır ve vertebra köşesinde birden fazla değişiklik olduğunda yalnızca bir tanesi skorlanır yani toplam alınmaz. Bu şekilde mSASSS sisteminde olası skor 0-72 arasında değişir. Grafilerde >3 vertebra köşesi skorlanamıyor veya görüntülenemiyorsa grafiler skorlanmaz.<sup>[9]</sup>

Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) kullanılacak sonlanım ölçekleri için 3 filtrenin gerekli olduğunu ileri sürmüştür:

1. Gerçeklik (truth): Ölçek istenilen şeyi mi ölçmektedir?
2. Ayırtıcılık (discrimination): Ölçek istenilen durumu ayırt edebilmekte midir?
3. Uygunluk (feasibility): Ölçek zaman, maliyet ve yorumlanabilirlik açısından kolaylıkla uygulanabilmekte midir?

BASRI ve mSASSS'nin OMERACT filtresi için değerlendirildiği bir çalışmada<sup>[9]</sup> AS'li hastalarda 4 yılda sakroiliak eklemlerin %9 ve kalçaların ancak %8 hastada 1 veya daha fazla ünite değişiklik göstermesine karşın kullanılan tüm ölçeklerle lomber ve servikal vertebrada >%40 hastada değişiklik saptanması nedeni ile sakroiliak eklem ve kalçaların progresyon açısından değerlendirilmesinin minör öneme sahip olduğunu ancak lomber ve servikal vertebranın değerlendirilmesinin yeterli olabileceğini belirtmişlerdir.

Kesitsel değerlendirme (status score) için gerek BASRI gerekse mSASSS'nin gözlemciler arası uyum değerinin iyi olmasına karşın 2 yıllık progresyon açısından gözlemciler arası uyumun ancak mSASSS için kabul edilebilir olduğunu belirtmişlerdir (BASRI için ICC 48,5-51,1 iken mSASSS için ICC 81,7). Okuyucunun kendi içinde tutarlılığı ise her iki yöntemde de hem status hem progresyon skoru için iyi bulunmuştur. Aynı çalışmada BASRI'nın hızlıca maksimum skora ulaşması [tavan etkisi (ceiling effect)] nedeni ile değişikliklere duyarlılığının kısıtlanabileceğini ancak mSASSS'in değişikliklere daha duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

AxSpA ile ilgilenen araştırmacıların torakal vertebralarda özellikle enflamatuvar değişikliklerin daha fazla gözlenmesine karşın hem BASRI hem de mSASSS sistemlerinde torakal vertebranın değerlendirmeye alınmıyor olması nedeniyle göreceli yakın dönemde torakal vertebrayı da dikkate alan Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal score (RASSS) önerilmiştir.<sup>[37]</sup> Bu

**Tablo 3.** Bath ankylosing spondylitis radiology index skorlama sistemi

BASRI-kalça skoru	Açıklama
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler (fokal eklem aralığı daralması)
2	Hafif (eklem aralığının >2 mm olacak şekilde çevresel daralması)
3	Orta (eklem aralığının ≤2 mm olacak şekilde çevresel daralması veya <2 cm alanda kemik-kemik apozisyonu)
4	Şiddetli (kemik deformitesi veya ≥2 cm alanda kemik-kemik apozisyonu)
	Erozyon, protrüzyon veya osteofit şeklinde kemik değişikliklerinden ikisi varsa grade "1" artırılır
BASR-spine skoru	Açıklama
0	Normal
1	Şüpheli değişiklikler
2	Hafif (herhangi bir sayıda erozyon, skleroz ve kareleşme ile birlikte veya tek başına ≤2 vertebrada sindesmofit varlığı)
3	Orta (≥3 vertebrada sindesmofit varlığı ile birlikte veya tek başına 2 vertebrayı tutan füzyon varlığı)
4	Şiddetli (≥3 vertebrada füzyon varlığı)

BASRI: Bath ankylosing spondylitis radiology index

**Tablo 4.** Modifiye stoke ankylosing spondylitis spine skoru

Skor	Tanımlama
0	Normal
1	Erozyon, skleroz veya kareleşme
2	Sindesmofit
3	Köprüleşen sindesmofit

skorlama sisteminde yine lateral servikal ve lomber vertebra grafilerinde yine anterior köşeler skorlanırken mSASSS’de skorlanmayan T10’un alt köşesinden T12 üst köşesine kadar olan 4 yeni vertebra köşesinin daha skorlanması ile toplam skorun 0-84 aralığına yükseltildiği bildirilmiştir. Bu skorlama sisteminin bir diğer yeniliği de erozyonun skorlanmaması ve karenlenmenin de ancak lomber ve dorsal vertebralar için skorlanması olmuş. Araştırmacıların bu değişiklikleri yapmadaki ana amaçlarının; (a) mSASSS sisteminde olduğu gibi osteodestruktif (erozyon) ve osteoproliferatif (karleşme ve skleroz) değişiklikleri kombine etmenin sakıncalı olabileceği, (b) erozyonun <%5 altında görülmesi, ve (c) karenlenmenin servikal vertebralarda değerlendirilmesinin güçlük yaratabileceği olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar orijinal skor geliştirme çalışmasında mSASSS ile 2 yılda  $0,9 \pm 2,5$  ünite, RASSS ile  $1,6 \pm 2,8$  ünite progresyon saptandığını ve gözlenen farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu, yine RASSS ile alt torakal vertebralarda mSASSS’den  $0,6 \pm 1,2$  daha fazla vertebral köşede sindesmotit saptandığını belirterek RASSS sisteminin değişikliklere daha duyarlı olabileceğini vurgulamışlardır. Yine bu çalışmada yeni sindesmotit veya ankilozun 15 hastada servikal ve lomber vertebralarda, 6 hastada ise yalnızca torakal vertebralarda bulunduğu gözlenmiştir.

Outcome in AS International Study (OASIS) kohortunda izlenen hastaların iki yıl ara ile çekilen spinal grafileri kullanılarak yapılan bir çalışmada<sup>[38]</sup> RASSS sisteminin mSASSS’ye katkısı değerlendirilmiştir. OASIS kohortu Hollanda, Belçika ve Fransa’dan 217 ardışık AS tanısı konulan hastaların 1996 yılından beri izlendiği bir prevalans kohortudur. Kohort kapsamında 12 yıllık sürede hastaların 2 yılda bir toplamda 7 noktada spinal grafileri elde olunduğu bildirilmektedir ve yukarıda bahsi geçen çalışma için en az bir defa grafisi olan ve en az bir radyografik skorlama sistemi ile hasarı hesaplanabilecek hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada 809 grafide mSASSS hesaplanabilirken RASSS bunların ancak %78’inde hesaplanabilmiş ve bunların da %58’inde gözlenemeyen köşeler olmasına rağmen bir veya iki görülebilen torakal vertebra köşelerine atfedilerek hesaplanabilmiştir (imputasyon). Öte yandan iki yıllık aralıklarla progresyon için değerlendirilebilecek 520 grafiden %63’ü RASSS ile skorlanabilmiş ve eğer tüm 4 torakal vertebra köşesinin skorlanması gerekli olsa imiş yalnızca grafilerin %36’sı skorlanabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ancak %5 interval için mSASSS ile saptanamayan ama RASSS ile saptanabilen progresyon saptanabilmiştir. Bu durumda RASSS sistemi mSASSS’ye gerçekten bir katma değer sağlamıyor olabilir.

AxSpA ve romatoid artrit (RA) gibi yapısal hasara neden hastalıklarda yalnızca hastalık ilerlemesi değil tedaviye yanıtı ve progresyonun önlenmesi yani hastalık modifikasyonuna karar verebilmek için kullandığımız ölçeğin “gerçek” progresyonu gösteriyor olması yanında zaman içinde “anlamlı” değişim gösteren hasta oranlarının yani progresse olanlar ve olmayanlara karar verebilmek için bir “kesim” değeri (cut-off) karar vermek gerekir. Ölçüm hatasını değerlendirmek için genellikle radyolojik incelemeler için grafiler aynı kişi tarafından (gözlemci içi değişkenlik; intrarater variability) veya bir başkası tarafından (interrater gözlemciler arası değişkenlik; inter-rater variability) tarafından yeniden skorlanır. Ancak bu durum genelde bir zaman kesitindeki durumun değerlendirilmesi (Status skoru) için kullanılır ve iki okuma arasındaki fark ölçüm hatası olarak yorumlanır. Ancak zaman içerisindeki değişim skorunun (ikinci zaman noktasında elde edilen değerler ilk veya bazal okuma skorundan çıkarılması) tespitinde sıklıkla kullanılan kesim değerlerinden birisi saptanabilecek en küçük fark (SDD) olup en kısa şekliyle yapılan iki “bağımsız” ölçüm arasında “gerçek bir fark” olarak yorumlanabilecek en küçük farktır ve fark “ölçüm hatasından” daha büyük olmalıdır. Oysa RA gibi axSpA’da da araştırmacılar sıklıkla; bedene veya ekstremitelere pozisyon verilmesi, film kalitesi dahil ölçüm hatasını minimize etmek için iki zaman noktasındaki grafileri eş zamanlı (kronolojiye kör veya kör olmayarak) okumayı tercih etmektedirler yani okumaların rastgele veya bağımsız olması söz konusu olmamaktadır. Bu durumda bağımsız okuma söz konusu olmadığı için terminolojik olarak “SDD” çok da doğru bir kesim değeri oluşturmayabilir ve dahası progresyonun olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açabilir. Bu durumda ölçümlerin standart sapması veya ortalamaların standart hatası ile hesaplanabilecek olan saptanabilecek en küçük değişim (SDC) daha uygun bir kesim olduğu ileri sürülmüş ve ayrıca SDC’nin değişime daha duyarlı olduğu da gösterilmiştir.<sup>[39]</sup>

Skorlama sistemlerinin yukarıda bahsi geçen özellikleri göz önüne alındığında mSASSS’nin en uygun skorlama sistemi olduğu ve yapısal hasarın progresyonunu değerlendirme için kullanılacak seçkin metot olduğu önerilmektedir.<sup>[40]</sup> Bu nedenle göreceli uzun süredir yapısal hasarın takibinde mSASSS kullanılmaktadır. Bu örneklerden birinde; modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı ile izlenen hem TNF $\alpha$  alan hem de TNF $\alpha$  naif 116 hastanın takip edildiği bir çalışmada, bazalde radyolojik hasarı olmayan 59 hastanın 11’inde (%18,6) ve bazalde hasarı saptanan 57 hastanın 25’inde (%43,9) mSASSS skorunun şüphesiz kötüleştiği gösterilmiş yani başlangıçtaki yapısal hasarın ilerlemeyi öngördürmede önemli olabileceğine dair

ilk ipuçlarını ortaya konmuştur.<sup>[41]</sup> Söz konusu çalışmada ilk defa mSASSS değişim skoru için SDC 2 mSASSS ünitesi olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama göre “gerçek radyolojik progresyon” (yani  $\geq$  SDC) yukarıda bahsedilen 36/116 (%31) değil 32/116 (%27,6) olacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada da SDD kullanılacak olursa yalnızca 2/116 hastanın 2 yılda “gerçek” radyolojik progresyonu olduğu not edilmiştir.

Daha sonraki çalışmalarda bu hesaplanan SDC değeri göz önünde bulundurularak iki yıllık aralıklarla  $\geq 2$  mSASSS ünitesi ilerleme çoğu kez progresyonu tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak hatırlanması gerekli olan nokta SDC değerinin her çalışma ve tüm okuyucular için yeniden hesaplanması gerekliliği olabilir. Yakın dönemde yapılan ve 34 hastanın bazal ve 2. yıl olmak 68 grafisinin, çoğunluğu SpA ile ilgilenen 6 araştırmacı ve bu konuda oldukça deneyimli 2 altın standart okuyucu, tarafından kronolojiye kör olmadan okunduğu bir çalışmada mSASSS status skoru için güvenilirlik ölçeği olarak interklas korelasyon katsayısı (ICC) kullanılacak olursa 6 araştırmacı ve altın standart arasında iyi-mükemmel (0,69-0,95) bir uyum olduğu görülmüştür. Oysa mSASSS skor 1'e denk gelen erozyon, karelenme ve skleroz için pozitif uyum %0-19,2 bulunmuştur. Sindesmotit ve ankiloz için pozitif uyum ise %38,8 ile %77,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada progresyon için mSASSS skoru ICC değeri -0,197-0,814 arasında oldukça değişken bildirilmiş ama daha ilginç olanı mSASSS için SDC 1,7 ile 7,2 aralığında hesaplanmıştır. Yani “gerçek progresyonu” “ölçüm hatasından” ayırt etmek için bazı okuyucular için mSASSS değişim skorunun  $>7$  olması gerekebilir. Aynı yazıda altın standart okuyucular için SDC değeri 1,06 bulunmuştur. Özetle okuyucuların axSpA için yapısal hasar ile ilgili çalışmaları değerlendirirken, hem kullanılan skorlama yöntemlerini hem de okuyucuların körlüğü veya deneyimi ile ilişkili olabilecek ölçüm hatasını göz önünde bulundurmaları gereklidir. Bu nedenle bundan sonra kısaca özetlenecek olan axSpA progresyon yazılarında bu değerlendirme önemlidir.

AxSpA için doğal seyri veya hastalık progresyonunu ele alan ilk araştırmalardan birinde Bath grubundan Brophy ve ark.<sup>[42]</sup> 571 AS hastasının 10 yıllık aralıklarla elde olunan direkt grafilerini BASRI ile skorladıklarında bireysel olarak çok değişkenlik gösterse de grup düzeyinde yapısal hasarın lineer bir seyir gösterdiğini ve yaklaşık 30 yıl süresince hemen her 10 yıllık dönemde total radyolojik hasarın 1/3'ünün gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Yani ilerleyen hastalık dönemlerinde de spinal yapısal hasar artmaya devam edebilir. Bu çalışmada da yaş ve hastalık süresi yanında kalça tutulumu ve spinal hasar varlığı ilerleme ile ilgili bulunmuştur.<sup>[42]</sup>

Almanya'dan bildirilen 146 AS hastasının geriye dönük analizinde ortalama yıllık progresyon hızı  $1,3 \pm 2,5$  mSASSS ünitesi olarak bildirilmiştir.<sup>[37]</sup> Bu çalışmada okuyuculardan birisi için daha önce SDC değeri 2 mSASSS ünitesi olarak verildiği akıldaki tutulmalıdır.<sup>[41]</sup> Yukarıda bahsi geçen çalışmada bazalde radyolojik hasar yapısal hasarı tahmin ettiren tek bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Daha önce de bahsedilmiş olan OASIS kohortunun (hastaların %95'inin herhangi bir zamanda non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve %5'inin TNFi maruziyeti olduğu belirtilmiştir) yakın zamanda yapılan bir analizinde 2 yıllık aralıklarla çekilen direkt grafilerde, mSASSS ile yapılan değerlendirmelerde, İngilizlere çok benzeyen şekilde bireysel farklılıklara rağmen grup düzeyinde AS hastalarında 12 yıl boyunca tutarlı şekilde, lineere yakın bir progresyonun olabileceği gösterilmiştir.<sup>[43]</sup> Bu çalışmada her progresyon dönemi (2 yıllık aralıklar) için SDC 2,9 mSASSS ünitesi olarak hesaplanmış ve 2 yıllık dönemlerde ortalama progresyon ise 2 (lomber vertebra için 1,2 ve servikal vertebra için 0,8) mSASSS ünitesi olarak bildirilmiştir. İlginç şekilde bu çalışmada yıllık hasarın ortalama 0,98 mSASSS ünitesi hızıyla arttığı ileri sürülmüştür. Yalnızca ilk 2 yıllık dönem göz önüne alındığında %46 hastanın progresyon göstermediği, %48 hastanın  $\geq 2$  ve %25 hastada  $\geq 5$  mSASSS ünitesi artış olduğu bildirilmiştir. Radyolojik hasarın erkeklerde, HLA-B27 pozitif hastalarda ve bazalde  $\geq 10$  mSASSS skoru olanlarda daha hızlı olduğu da ön görülmüştür.

OASIS kohortunda daha sonra yapılan bir ek analizde<sup>[44]</sup> BASDAI, CRP veya ASDAS ile hastalık aktivite ölçekleri ile radyolojik ilerlemenin anlamlı olarak longitudinal ilişki gösterdiği ve en güçlü ilişkinin ASDAS ile olduğu bildirilmiştir. Ölçüm hatası için kestirim noktasının yukarıda bahsedildiği gibi 2,9 mSASSS ünitesi/2 yıl olması beklenen bu analizde her bir ASDAS ünitesi artışının 2 yıllık mSASSS skorlamasında 0,72 ünite artışa yol açacağı hesaplanmıştır. Öyle ki bazalde çok yüksek hastalık aktivitesi olan (ASDAS  $>3,5$  olan) hastaların inaktif hastalara göre (ASDAS  $<1,3$  olan) 2 yılda 2,31 mSASSS ünitesi ilave progresyonu olacağı gösterilmiştir. Buna karşın aynı hasta grubunda radyolojik hasar ve progresyonun sindesmotit üzerinden değerlendirildiğinde bazalde %61 hastanın sindesmotitleri olduğu, 2 yılda %33 ve 4 yılda %48 hastada yeni sindesmotit geliştiği ve bazalde sindesmotit varlığının radyolojik progresyon için tek risk faktörü (OR 18,72, %95 GA 6,44 - 54,42) olduğu bildirilmiştir.<sup>[45]</sup>

Bir diğer kohort çalışmasında Almanlar GESPIC<sup>[46]</sup> 115 AS'li hastada 2 yılda mSASSS skorunun  $0,95 \pm 2,78$  ünite arttığını ancak 2 yılda  $\geq 2$  mSASSS ünitesi artış ile tanımlandığında %20, yeni sindesmotit gelişimi

şeklinde tanımlandığında %11,3 AS hastasında yapısal hasarın ilerlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada da öncelikle benzer şekilde bazalde sindesmofit varlığı, akut faz yanıt yüksekliği (ESH veya CRP) ile sigara içmenin 2 yılda, axSpA hastalarında spinal yapısal progresyonu tahmin ettiren bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu kohortta da takip eden dönemde hastalık aktivitesi ile yapısal hasar ilişkisi ele alınmıştır<sup>[47]</sup> ve 178 axSpA hastasında 2 yılda  $\geq 2$  mSASSS ünitesi artış ile tanımlanan radyografik progresyonun zaman içerisindeki ASDAS skor ortalaması ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiş (bu analizde sindesmofit varlığı, sigara NSAIİ alımı için düzeltme ile ASDAS için OR=1,80 (%95 GA 1,04-3,13) olarak hesaplanmıştır). Hatta yeni sindesmofit gelişimi veya ilerlemesi şeklinde tanımlanan progresyon ASDAS ilişkisi daha güçlü olarak bulunmuş (OR=2,45 (%95 CI 1,26-4,77)).

Radyolojik progresyon ile ilgili olarak bahsedilmesi gereken, uzun süreli takip verisi bulunan, son çalışma Fransızların erken axSpA kohortu olan DESIR verisidir.<sup>[48]</sup> Totalde 708 hastadan bazal, 2. yıl veya 5. yıldan en az 2 zaman kesitinde skorlanabilecek grafileri olan 549 hastanın analiz edildiği bir çalışmada ASAS kriterlerini karşılayan hastaların ortalama ( $\pm$  standart sapma) mSASSS skorunun 0,4 (1,4) olarak bulunduğu ve görüntüleme kolunda bu değerlerin daha yüksek olduğu bildirildi [0,6 (1,9)]. AS'li hastalarda ise bazal yapısal hasar skoru 0,7-1,2 aralığında bulunmuştur. mSASSS değişimi 2 yılda 0,2 (0,9) ve 5 yılda 0,4 (1,8) olarak bildirilmiştir ve görüntüleme kolunda progresyonun klinik koldan daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak ilginç şekilde 5 yıllık ilerleme ASAS negatif hastalarda ASAS kriterleri pozitif hastalardan hafifçe daha yüksek (0,6'ya karşılık 0,3) gözlenmiştir. Bu çalışmada 5 yıllık takipte ancak %9 hastada sindesmofit geliştiği bildirilmiş ve sonuç olarak da erken axSpA hastalarında düşük hızla da olsa yapısal hasarın ilerlediği ancak ölçüm hatasının ötesinde değerlendirilebilir olduğu yorumuna varılmış olsa da okuyucuların yukarıda tanımlanan ölçüm hatası verileri nedeniyle bu yorum çok uygun olmayabilir. Nitekim bu çalışmada düşük skorların sorumlusu olarak daha kısa süreli hastaların alınması ve hatırı sayılır oranda nr-axSpA hastasının dahil edilmesi sayılabileceği gibi değerlendirme yöntemi ile de ilgili bazı sıkıntılar yaşanmış olabilir. Nitekim merkezi deneyimli okuyucuların birbirleri ile uyumu lokal okuyucular ile uyumlarından çok daha yüksek ( $\kappa$  değerleri 0,67 ve 0,79'ye karşılık 0,26 ve 0,26) olduğu ve lokal okuyucuların sistematik olarak daha yüksek skorlama eğiliminde oldukları vurgulanmıştır.<sup>[49]</sup>

Son olarak yapısal hasar veya hasarın ilerlemesinin hastaların günlük yaşantısı veya fonksiyonları da az

sayıda çalışmaya konu olmuştur. Almanların GESPIC kohortunda bu soruya cevap aranmış<sup>[50]</sup> ve göreceli kısa hastalık süresine sahip axSpA hastalarında BASFI ve BASMI ile değerlendirilen fonksiyonel durumun BASDAI ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Öyle ki BASDAI'da her bir birim artışı 0,79 birim BASFI ve 0,22 birim BASMI artışı ile birlikte olabileceği hesaplanmıştır. Aynı analizde radyolojik progresyonun da anlamlı şekilde fonksiyonel duruma etki edebildiği gösterilmiş ve 2 yılda mSASSS skorunda 20 ünite artışın bir BASFI ve 12 ünite artışın da bir BASMI puan artışına yol açabileceği öngörülmüştür.

## Sonuç

Bu derlemede okuyuculara yapısal hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer görüntüleme yöntemlerinden (ultrasonografi, MRG veya BT) bahsedilmemiştir. Bu yöntemler hem geçerliliği gösterilmiş standart skorlamaların veya kestirim değerlerinin olmayışı hem de çeşitli önerilerde kendilerine yer bulmamış olmaları nedeniyle diğer derlemelerin konusu olabilirler. Ayrıca bu yazıda gerek geleneksel gerekse gelişmiş tedavi yöntemlerinin yapısal hasar üzerinde etkileri tartışılmamıştır. Bu değerlendirmeler de ayrıca derlemelere konu olabilirler.

## Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Poddubnyy D, Sieper J. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:377-83.
4. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37:1728-34.
5. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Recent Advances in Imaging of the Axial Skeleton in Spondyloarthritis for Diagnosis, Assessment of Treatment Effect, and Prognostication. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:60.
6. Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Inflammatory and Structural Changes. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:645-62.
7. Bazzocchi A, Aparisi Gomez MP, Guglielmi G. Conventional Radiology in Spondyloarthritis. *Radiol Clin North Am* 2017;55:943-66.

8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
9. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-32.
10. Christiansen AA, Hendricks O, Kuettel D, et al. Limited Reliability of Radiographic Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Suspected Early Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2016;44:70-7.
11. Xia Q, Fan D, Yang X, et al. Progression rate of ankylosing spondylitis in patients with undifferentiated spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5960.
12. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
13. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
14. Sepriano A, Ramiro S, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Percentage of progressors in imaging: can we ignore regressors? *RMD Open* 2019;5:e000848.
15. Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 2011;71:56-60.
16. Akar S, Isik S, Birlik B, et al. Baseline sacroiliac joint magnetic resonance imaging abnormalities and male sex predict the development of radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2013;32:1511-7.
17. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1415-21.
18. Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1904-13.
19. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: follow up of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980;23:258-59.
20. Schattenkirchner M, Kruger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6 Suppl 2:83-6.
21. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
22. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van da Laar, M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-58.
23. Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatol Int* 2001;20:221-4.
24. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques- Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001;20:201-6.
25. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londono JD, et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65:642-6.
26. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8.
27. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LTL, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010;37:1195-9.
28. Backland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:448-53.
29. Ruderman E, Strand V, Joshi A, et al. Spondyloarthritis Epidemiology and Burden Phase 2 [SPEED 2] Study: Disease Progression In Axial Spondyloarthropathy (SpA). *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl 10):S1052-3.
30. Sepriano A, Rudwaleit M, Sieper J, van den Berg, Landewe R, van der Heijde D. Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? *Ann Rheum Dis* 2016;75:1262-3.
31. Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1823-8.
32. Constantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breben M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:811-7.
33. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-70.
34. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000;27:2866-72.
35. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-5.
36. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
37. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009;61:764-71.
38. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, Landewe R, van de Bosch F, Dougados M, et al. Scoring radiographic progression in ankylosing spondylitis: should we use the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) or the Radiographic Ankylosing Spondylitis Spinal Score (RASSS)? *Arthritis Res Ther* 2013;15:R14.
39. Bruynesteyn K, Boers M, Kostense P, van der Linden S, van der Heijde D. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. *Ann Rheum Dis* 2005;64:179-82.

40. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
41. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-5.
42. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29:1236-43.
43. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis* 2013;74:52-9.
44. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455-61.
45. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2011;71:518-23.
46. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
47. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2114-8.
48. Ramiro S, van der Heijde D, Sepriano A, et al. Spinal radiographic progression in early axial Spondyloarthritis: Five-year results from the DESIR cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1678-84.
49. Claudepierre P, de Hooge MS, Feydy A, et al. Reliability of mSASSS scoring in everyday practice in DESIR-cohort study centres: cross-sectional study of agreement with trained readers. *Ann Rheum Dis* 2018;75:2213-4.
50. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knuppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:703-11.



# Spondiloartritlerde psikiyatrik komorbiditeler

## Psychiatric comorbidities in spondyloarthritis

● Eylem Şahin Cankurtaran

Güven Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

Ankilozan spondilit başta olmak üzere spondiloartritler hem kas-iskelet sisteminde ağrı, sertlik ve yorgunluk gibi belirtiler hem de kronik ve progresif seyir sebebiyle hastalarda fiziksel aktivite kısıtlılığına ve de doğrudan iş-sosyal yaşamda kısıtlılıklara yol açabilirler. Bu durumda hastalarda depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar görülme riski artmaktadır. Spondiloartritlerde, genel toplumdaki daha fazla olmak üzere, hafif şiddette depresyon %38 oranında, orta şiddette depresyon ise %15 oranında saptanmaktadır. Psöriyatik artrit ise depresyon görülme oranı genel toplumda depresyon görülme oranlarından daha fazladır ve %15 ile %30 arasında bulunmuştur. Hastalık süresinin uzaması, kadın cinsiyet, ağrının varlığı depresyon görülme olasılığını artırmaktadır. Spondiloartrit hastalarında depresyon belirtileri yanında anksiyete belirtileri de benzer oranlarda saptanmaktadır. Hastalık şiddetinin artması, ağrı, yorgunluk ve fonksiyonellik kaybı nedeniyle spondiloartritlerde uyku bozukluğu da genel topluma göre daha fazla görülmektedir. Spondiloartritlerde özellikle ağrıya bağlı hareket zorluğu, yorgunluk ve uyku bozukluğu yaşam kalitesini de belirgin şekilde bozmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında spondiloartritlerde görülen depresyon, anksiyete, uyku problemleri gibi psikiyatrik hastalıklardan ve yaşam kalitesine etkilerinden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, anksiyete, depresyon, spondiloartritler, uyku bozukluğu, yaşam kalitesi

### Abstract

Spondyloarthritis (SpA) are associated with chronic pain, stiffness and fatigue. Also because of having chronic and progressive course, SpA cause greater physical disability and impact negatively health related quality of life in so many ways such as social life and working. And the patients are at increased risk of having psychiatric disorders such as depression and anxiety. The prevalence of mild depression is 38% and prevalence of moderate depression is 15% in the patients with SpA which are higher than the prevalence rates of depression in the general population. Patients with psoriatic arthritis have also a high risk for depression (15%-30%), which appears to be greater than for patients with psoriasis and general population. Being female, having pain, longer duration of disease are the risk factors for depression in SpA. Anxiety symptoms are also seen in SpA patients co-occurring with depression. Sleep problems are associated with SpA because of pain, fatigue and severity of disease. Physical disability, pain and sleep problems cause a vicious cycle and decrease the quality of life in SpA. This article will provide an overview of the psychiatric disorders such as depression, anxiety, sleep problems in SpA and negative effects on quality of life.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, anxiety, depression, spondyloarthritis, sleep problems, quality of life

### Giriş

Spondiloartritler (SpA) öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan, ortak klinik özellikleri, radyolojik bulguları ve HLA-B27 alelli pozitifliği ile ilişkili olan, kronik enflamatuvar romatolojik, heterojen bir hastalık grubudur.<sup>[1]</sup> Bu hastalık grubunda ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artritler, reaktif artrit, belirlenemeyen SpA ve Juvenil SpA bulunmaktadır. Ama en sık görülen ve prototip sayılan hastalık AS'dir.

SpA sınıflandırılırken son dönemde aksiyal ve periferik form olarak 2'ye ayrılmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Aksiyal SpA (axSpA) ise

radyolojik olarak sakroiliak eklemden sakroilit tespit edilenler ve radyolojik olarak tespit edilemeyenler (nr-axSpA) olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır. Radyolojik olarak sakroiliak eklemden sakroilit tespit edilenler AS tanılı hastalardır.

AS genellikle 30'lu yaşlarda erkeklerde görülür; temel olarak sakroiliak eklem ve aksiyal iskelet tutulumu ile gider.<sup>[2]</sup> Galen tarafından ilk olarak tarif edilmiş olan bu hastalık 19. yüzyılda Vladimir Bekhterev, Adolph Strümpell ve Pierre Marie gibi araştırmacılar tarafından daha net tanımlanmaya başlamıştır. AS'nin karakteristik bulguları enflamatuvar bel ağrısı ve ilerleyici fonksiyonellikte kısıtlanmadır. Bunun yanında ekstra-artiküler belirtiler olarak üveit, psöriyazis,

### İletişim / Correspondence:

Eylem Şahin Cankurtaran, Güven Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: eylemcanakurtaran@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7337-6653

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



enflamatuvar barsak hastalığı da görülebilir.<sup>[2]</sup> Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir.<sup>[3]</sup> Kronik seyir gösteren ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu hastalık grubunda, psikiyatrik belirtiler ve hastalığa karşı psikolojik tepkiler geliştirilmesi de kaçınılmazdır. Bu gözden geçirme yazısında başta AS olmak üzere SpA'da eşlik eden psikiyatrik hastalıklardan (depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları) ve yaşam kalitesine etkisinden bahsedilecektir.

## Spondiloartritler ve Depresyon-anksiyete Birlikteliği

AS başta olmak üzere SpA'da kas-iskelet sisteminde ağrı, sertlik ve yorgunluk gibi belirtiler hem 30'lu yaşlar gibi hayatın en aktif yıllarında ortaya çıkması, hem kronik ve progresif seyirli olması sebebiyle hastalarda fiziksel aktivite kısıtlılığına ve de bu sebeplerle doğrudan iş-sosyal yaşamda kısıtlılıklara yol açar. Bu duruma tepkisel olarak hastalarda depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar görülme riski artmaktadır.<sup>[4-6]</sup> Romatoid artrit ile karşılaştırıldığında, AS gibi SpA'da, hastalık seyri ve depresyon ilişkisine dair veri ne yazık ki daha azdır.<sup>[7]</sup> Romatoid artritte %25,1 depresyon saptanırken, AS'de %14,8 oranında depresyon saptanan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[7]</sup>

AS'de hastalık yükü sebebiyle genel topluma göre depresyon görülme oranlarının belirgin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[4]</sup> Örneğin İsveç'te AS hastalarında, 13 yıllık izlemde, depresyon tanısı konulma oranları %10 oranında saptanmıştır. Tüm popülasyona göre, depresyon tanısı konulma oranları, kadınlarda %80, erkeklerde ise %40 daha fazla bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Kore'de yapılan bir çalışmada da yaş, cinsiyet gibi demografik verilerden bağımsız olarak, AS tanılı hastalarda, depresyon geliştirme riski genel topluma göre 2,21 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>[6]</sup> Özellikle kadınlar, ileri yaşta kiler, düşük sosyo-ekonomik düzeyde ve komorbid hastalıkları olan AS tanılı hastalarda depresyon görülme riski daha fazla saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Aynı çalışmada, 40 yaş üstü AS'lilerde depresyon görülme oranı, 40 yaş altında olan AS tanılılardan daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada tanı aldıktan sonra geçen süre uzadıkça depresyon görülme oranının arttığı saptanmıştır.<sup>[6]</sup> AS'nin kronik ve ilerleyici bir hastalık olmasına bağlı olarak, hastalık süresi uzadıkça, hastalık yükünün artmasına bağlı olarak depresyon görülme oranı da artıyor olabilir.

SpA'da depresyon oranını araştıran bir meta-analizde hastanın doldurduğu bir ölçek olan hastane Depresyon-anksiyete ölçeği ile değerlendirildiğinde hafif şiddette depresyon %38 oranında, orta şiddette depresyon ise %15 oranında bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Yapılandırılmış görüşme ölçeği olan ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı kılavuzu olan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders;

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-IV) tanı ölçütlerine göre puanlanan SCID ölçeği ile hastalar değerlendirildiğinde ise majör depresyon oranı %11 olarak saptanmıştır.<sup>[5]</sup>

SpA'da depresyon saptanma oranları arasındaki farklılıkların pek çok sebebi bulunmaktadır. Örneğin depresyon tanısı için farklı ölçeklerin kullanılması depresyon görülme oranlarını değiştirebilmektedir. Psikiyatride hastalıkların ve bozuklukların sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistem olan Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından ilan edilen ve belli aralıklarla yenilenen DSM'ye göre tanı ölçütleri kullanıldığında ve SCID gibi yapılandırılmış tanı koyucu ölçekler uygulandığında, araştırmalarda düşük depresyon oranları saptanmaktadır.<sup>[8]</sup> Çünkü majör depresyon tanısı almak için kullanılan ölçütler katıdır. DSM-5'e göre majör depresyon tanısı alması için en az 2 haftadır hemen her gün ve tüm gün boyu süren belirtileri olmalı ve bu belirtilerden en az 5 tanesini karşılamalıdır (Tablo 1).<sup>[8]</sup> Ancak SCID ile yapılan değerlendirmeler, eşik altı depresyon belirtilerini göz ardı etmektedir. Bu nedenle tanı ölçütleri dışında da hastalarda depresif belirtileri ölçmek için farklı ölçekler kullanılmaktadır. Türkiye'de kullanılan, güvenilirliği ve geçerliliği yapılmış depresyon değerlendirme ölçekleri Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği, Beck Depresyon ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği, Hastane Depresyon-anksiyete ölçeği, Zung Depresyon ölçeği ve Geriatrik Depresyon ölçeği'dir.<sup>[9]</sup> Bu ölçekler arasında özellikle Hastane Depresyon-anksiyete ölçeği eşlik eden başka tıbbi hastalıkları olanlarda hem depresyon hem de anksiyete belirtilerini değerlendirmek için uygun bir ölçektir. Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği ise eşlik eden başka tıbbi hastalıkları olanlarda,

**Tablo 1.** Majör depresif bozukluk tanı ölçütleri (DSM-V)

**A.** Aşağıdakilerden en az 5'inin en az 15 gün süre ile gün boyu bulunması (1. veya 2. ölçüt mutlaka bulunmalı).

Depresif duygudurum

Anhedoni, ilgi-istek azalması

İştah azalması ya da artması

Uyku azalması ya da artması

Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon

Enerji azalması, yorgunluk

Suçluluk, değersizlik hissi

Konsantrasyon güçlüğü

İntihar eğilimi

**B.** İşlev kaybı vardır.

**C.** Semptomatoloji bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı değildir.

**D.** Başka ruhsal hastalıkla açıklanamaz.

**E.** Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik nöbet yoktur.

Yas durumunun dışlanması gerekir: DSM-V'te kaldırılmıştır.

fiziksel belirtilerin etkisi yerine, doğrudan depresyonun bilişsel ve duygusal belirtilerini değerlendirmek için daha uygundur.<sup>[9]</sup> Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından en son yayımlanan DSM-5'e göre depresyon tanısı koymak için önerilen Depresyon ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği de yapılmıştır.<sup>[10]</sup>

SpA'da depresyon saptanma oranları arasındaki farklılıklar görülmesinin bir diğer sebebi ise farklı hasta gruplarının alınması olabilir. Hastalık süresinin uzaması, ağrının eşlik edip etmemesi gibi klinik özellikler depresyon görülme oranlarını etkileyebilmektedir. Örneğin hastalık süresi depresyon görülme oranlarını etkileyebilir; SpA tanısı süresi uzadıkça depresyon oranlarının arttığı gösterilmiştir.<sup>[6]</sup> Örneklem grubunun cinsiyet farklılıkları da depresyon oranlarını etkileyebilmektedir. Çünkü genel toplumda kadınlarda, erkeklere göre daha fazla oranda depresyon görülmektedir.<sup>[11]</sup> Çalışmalarda değerlendirilen örneklemde kadın oranı yüksekse, SpA'dan bağımsız olarak, depresyon görülme oranı da yükselebilir.

SpA'da depresyon görülme oranlarını etkileyen başka bir etmen ise ağrının varlığıdır. Kronik ağrıda depresyon belirtilerinin daha fazla görülmesi uzun yıllardır bilinen bir durumdur.<sup>[12]</sup> AS başta olmak üzere SpA'da ağrı önemli bir belirtidir ve kronik hastalıklarda eşlik eden depresyon varsa, hissedilen ağrı ve fonksiyonelliğin daha da bozulduğu bilinmektedir.<sup>[13]</sup> Ağrı-depresyon ilişkisi iki yönlü ve karmaşıktır. Pro-enflamatuvar sitokinler depresyon patofizyolojisinde yer almaktadır ve SpA'da sistemik enflamasyon ve pro-enflamatuvar sitokinlerin hastalık ve ağrı belirtileri yanında depresyon belirtileri ile de ilişkili olabilir.<sup>[14,15]</sup> SpA tedavisinde kullanılan TNF-alfa antagonisti olan infliksimab AS'li hastalarda depresyon ve anksiyete belirtilerine etkisi gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Ancak henüz elimizde TNF-alfa ya da anti-enflamatuvar ajanların depresyona doğrudan etkisi olup olmadığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.<sup>[17]</sup>

AS hastalarında, kardiyovasküler hastalıklar, Diabetes Mellitus, hipertansiyon, inme, hiperlipidemi ve böbrek hastalıkları gibi komorbid hastalık görülme oranları yüksektir.<sup>[6,18,19]</sup> Bu hastalıkların eşlik etmesi sonucu hastalık yükünün artarak yaşam kalitesinin daha da bozulduğu ve depresyon görülme olasılığının artmasına yol açtığı düşünülmektedir.<sup>[6]</sup> Kore'de yapılan bir çalışmada tüm AS tanılı hastalarda eşlik eden kronik hastalıklar arasında en fazla depresyon ortaya çıkarma riski olan hastalık olarak inme [risk oranı (RO): 2,06, %95 güven aralığı (GA): 1,73-2,43] saptanmış; kanser (RO: 1,65, %95 GA: 1,37-1,99), DM (RO: 1,26, %95 GA: 1,12-1,41), hipertansiyon (RO: 1,49, %95 GA: 1,36-1,63) eşlik ettiğinde depresyon görülme oranları daha düşük saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Ayrıca SpA tedavisinde

kullanılan onkolojik ilaçlar, biyolojik ajanlar ve özellikle kortikosteroidler de depresyon gelişme riskini artırabilirler.

SpA alt tipleri arasında depresyon görülme yaygınlığı açısından fark olup olmadığı tam bilinmemektedir. Zhao ve ark.'nın<sup>[5]</sup> yaptığı meta-analizde, AS ve nr-axSpA arasında depresyon yaygınlığı açısından fark bulunmamıştır. Farklı çalışmalarda axSpA ve AS alt grup arasında da benzer depresyon oranları saptanmıştır.<sup>[20,21]</sup> Bu meta-analizde axSpA ile nr-axSpA SpA'yı karşılaştıran çalışma Türkiye örneğidir. Bu örnekte AS grubunda %45,4 ve nr-ax SpA alt grubunda %42,3 oranında depresyon saptanmıştır.<sup>[22]</sup>

Psöriyatik artritte ise depresyon görülme yaygınlığı tıpkı psöriyaziste olduğu gibi genel toplumda depresyon görülme oranlarından daha fazladır.<sup>[23,24]</sup> Psöriyatik artrit tanılı hastalarda depresyon yaygınlığını araştıran çalışmaların meta-analizinde depresyon yaygınlığı %15 ile %30 oranında saptanmıştır.<sup>[24]</sup> Pro-enflamatuvar sitokinlerin, psöriyazis ve depresyonun etiyolojik mekanizmalarının içinde yer alması nedeniyle psöriyazis-depresyon birlikteliği genel toplumdan daha sık görülmektedir; bununla birlikte psöriyazis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların da depresyon belirtilerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.<sup>[23]</sup> Çift kör randomize, çok merkezli bir çalışmada 24 haftalık etanersept tedavisinin psöriyatik artırtli hastalarda depresyon ve anksiyete belirtileri üzerine olumlu etkisi gösterilmemiştir.<sup>[25]</sup>

SpA için hastalık şiddeti ile depresyon arasındaki ilişkiye bakılınca, depresyon eşlik ettiğinde, depresyon eşlik etmeyen gruba göre C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı gibi belirteçlerde ve Bath AS Metroloji indeksi [Bath AS Metrology index (BASMI)], AS hastalık aktivite skoru [AS Disease Activity score (ASDAS)] gibi ölçümlerde daha kötü sonuçlar saptanmıştır.<sup>[5]</sup>

Toplumda en sık görülen psikiyatrik belirtilerden biri de anksiyete belirtileridir. Genel olarak anksiyete ve depresyon birlikteliği sık görülür.<sup>[26]</sup> Depresif bozukluk tanısı konulan hastaların %70'inde anksiyete belirtileri saptanırken, en az %40'ında ise depresyondan bağımsız olarak anksiyete bozukluklarından en az birinin tanı ölçütleri karşılanmaktadır.<sup>[26]</sup>

Depresyon ve anksiyete bozuklukları birlikteliği sık görülürken, fiziksel hastalıklara eşlik eden depresyon belirtilerinin yanında anksiyete belirtileri de sık görülmektedir. SpA'da anksiyete oranlarına bakıldığında AS ve nr-axSpA arasında benzer anksiyete oranları saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Hakkou ve ark.'nın<sup>[27]</sup> yaptığı araştırmada, AS tanılı hastalarda hastane Depresyon-anksiyete ölçeği ile depresyon %55,5 oranında, anksiyete belirtileri ise

%60,9 oranında saptanmıştır. SpA ile ilgili klinik özellikleri değerlendiren Hastalık Aktivite indeksi [Disease activity index (BASDAI)], Bath AS Fonksiyonellik indeksi ölçeği [Bath Ankylosing Spondylitis Functional index (BASFI)] puan düşüklüğünün anksiyeteyi yordayan önemli bir etken olduğu saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Psöriyatik artrit hastalarında ise anksiyete belirtileri %15-30 oranında saptanmıştır.<sup>[24]</sup> Bu oranlar diğer SpA'da görülen oranlarla benzerdir.

## Spondiloartritler ve Uyku

Sağlıklı bir uyku yaşam kalitesini ve duygudurumu etkileyen önemli bir etmenddir. Genel toplumda %30-35 geçici insomnia ve %10 kronik insomnia görülme oranları bildirilmektedir. Uyku bozukluklarının romatoid artrit gibi hastalıklarda hissedilen ağrıyı artırdığına dair de araştırmalar bulunmaktadır.<sup>[28]</sup> Kronik uykusuzluğun beyinde stres yollarını aktive ederek ağrı merkezlerini etkilediği ve ağrıyı artırdığı düşünülmektedir.<sup>[29]</sup> Uyku problemleri enflamatuvar ağrıya bağlı olarak özellikle AS başta olmak üzere tüm SpA'da sık görülebilmektedir.<sup>[27,28,30]</sup>

Uyku değerlendirme ölçekleri ile hastaların bildirdiği uyku bozuklukları %30-90 arasında değişen oranlarda ve genel toplumdan daha fazla oranda saptanmaktadır.<sup>[27,30,31]</sup> AS hastalarında uyku sorunlarının %65 oranında görüldüğü bir araştırmada, depresyon ve anksiyete belirtileri fazla olan hastalarda uykusuzluk daha fazla saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Uyku bozukluğunu doğrudan etkileyen bağımsız etmenler ise ağrı [Odds ratio (OR)=1,019] ve depresyon (OR=1,304) olarak saptanmıştır.<sup>[27]</sup> Başka bir araştırmada ise AS hastalarında uyku bozukluklarını en fazla yordayan etmenin anksiyete olduğu saptanmıştır.<sup>[31]</sup> Türkiye'de yapılan bir araştırmada, AS tanılı hastalarda polisomnografi ile obstrüktif uyku apnesi %73, horlama %74, periyodik bacak hareketleri %26 oranında saptanmıştır.<sup>[32]</sup> Bu çalışmada, hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda uyku bozuklukları daha fazla saptanmıştır. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi ile polisomnografik veriler değişmezken, hastaların kendi bildirdikleri uyku kalitelerinde düzelme görülmüştür. Yine Türkiye'den yapılan bir araştırmada ise anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin uyku üzerine etkisi saptanmamıştır.<sup>[33]</sup> Uyku bozukluğu ve SpA tanısı olan hastaların bildirdiği gece sırt ağrısı, anksiyete, yorgunluk, omurga dışı tutulum gibi etmenler de uyku bozukluğunu yordayan etmenlerdir.<sup>[34,35]</sup>

2017 tarihli bir sistematik gözden geçirmede SpA'da hastalık şiddeti, ağrı, yorgunluk ve fonksiyonellik kaybının uyku bozukluğunu yordadığı saptanmış ancak uyku bozukluğu ile bu etmenlerin ilişkisinin 2 yönlü olabileceği vurgulanmıştır.<sup>[36]</sup> Uyku bozukluğuna yaş, cinsiyet, depresyon, kaygı gibi pek çok etken yol açtığı

için doğrudan SpA'nın uykuya etkisini saptamak zordur. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi ile de kısmen uyku şikayetlerinin azaldığını gösteren az sayıda çalışma da mevcuttur.<sup>[32,33]</sup> Ancak ilaç dışı yaklaşımların ya da uyku ilaçlarının SpA'da görülen uyku bozukluklarına etkisini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

Psöriyatik artrit hastalarında da uyku bozukluğu genel toplumdaki daha fazla görülmektedir.<sup>[37]</sup> Hatta psöriyazis tanılı hastalarda en fazla uyku bozukluğu yapan alt grup psöriyatik artrit olarak saptanmıştır.<sup>[37,38]</sup> Psöriyatik artritte uyku bozuklukları %67 ile %85 arasında yüksek oranlarda görülmektedir.<sup>[39,40]</sup> Araştırmalarda psöriyatik artritte görülen kaşıntı, ağrılı lezyonlar, duygusal iyilik halinin uyku bozukluğunu en fazla yordayan etmenler olduğu gösterilmiştir.<sup>[38,40]</sup>

## Spondiloartritler ve Yaşam Kalitesi

Günümüzde "yaşam kalitesi", Dünya Sağlık Örgütü'nün de vurguladığı şekilde, kişilerin fiziksel, psikolojik ve sosyal alanda işlevselliğinin değerlendirildiği önemli bir alan olmuştur. Hastalıkları değerlendirirken, hastalık belirtilerinin ne kadar şiddetli olduğu kadar kişinin yaşam kalitesini ne kadar etkilediği de ön planda olmalıdır. SpA'lar gibi kronik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmasını tahmin etmek zor değildir. Özellikle enflamatuvar ağrıya bağlı hareket zorluğu, yorgunluk ve uyku bozukluğu yaşam kalitesini bozmaktadır ve de yukarıda bahsedildiği gibi depresyon belirtilerini artırmaktadır.<sup>[7,13,14]</sup> Uykusuzluk ve ağrı bir kısır döngü yaratarak yaşam kalitesini daha da olumsuz etkilemektedirler.

AS hastalarında yaşam kalitesi genel topluma göre daha düşüktür ama diğer romatolojik hastalıklarla benzer oranlardadır.<sup>[41]</sup> Hastalığın şiddeti yaşam kalitesini yordayan en önemli etkidir. Hatta anti-TNF- $\alpha$  ve fiziksel aktivite uygulanırsa AS'de görülen kötü yaşam kalitesi puanları düzelebilmektedir. Psikolojik distress de yaşam kalitesini bozan diğer önemli bir etkidir.<sup>[41]</sup>

Cinsiyetin, romatolojik hastalıklarda yaşam kalitesine etkisine bakıldığında, romatoid artrit ya da diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SpA'larda enflamasyon kontrolü benzer oranda sağlansa da kadınlarda yaşam kalitesi daha kötü olduğu saptanmıştır.<sup>[3,7,42]</sup> AS için Yaşam Kalitesi ölçeği [Questionnaire for QoL in AS (ASQoL)] ile değerlendirildiğinde AS tanılı kadınlar, erkeklere göre daha kötü yaşam kalitesi puanları almaktadır.<sup>[43,44]</sup>

Romatoid artrit ile AS tanılı hastalar karşılaştırıldığında, sağlığa bağlı yaşam kalitesi [Health-Related Quality of Life (HRQoL)] ve psikolojik stres her iki hasta grubunda da aynı düşük seviyede saptanmıştır.<sup>[7]</sup> AS tanılı hastalarda

SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesine bakıldığında fonksiyonel yetiyitimi (disability) kötü olduğunda uykunun da bozulduğu saptanmıştır. Yaşam kalitesi puanları düşük olan hastalarda uyku problemleri daha fazla görülmektedir.<sup>[27]</sup> AS hastalarında yorgunluk arttıkça fiziksel fonksiyon, fonksiyonel yetiyitimi, genel iyilik hali başta olmak üzere SF-36 ile ölçülen 5 yaşam kalitesi alt ölçeğinde kötüleşme saptanmıştır. Yorgunluk arttıkça yaşam kalitesi de kötüleşmektedir.<sup>[45]</sup>

AxSpA hastalarında yapılan bir çalışmada, eşlik eden Fibromiyalji-irritable Barsak sendromu kümesi ve depresyon-anksiyete kümesi hastalıklar varsa, komorbidite olmayan axSpA tanılı hastalara göre, hastaların genel sağlık ve yaşam kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır.<sup>[46]</sup>

Türkiye’de AS’li hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek üzere kullanılan ölçeklerden biri ise AS için Yaşam Kalitesi ölçeği’dir. Bu ölçeğin Tükçe geçerlik-güvenirlilik çalışması Öncülökür ve ark.<sup>[47]</sup> tarafından yapılmıştır.

Psöriyatik artrit için de eşlik eden hastalıklar olunca yaşam kalitesi kötüleşir. Özellikle anksiyete eşlik edince yaşam kalitesini tek başına istatistiksel olarak anlamlı derecede bozmaktadır.<sup>[48]</sup> Psöriyatik artritte tedavi ile hastalık aktivitesi azaldığında, deri alanı tutulumu ve eklem tutulumu azaldığında yaşam kalitesi de düzelmektedir.<sup>[49]</sup>

## Kaynaklar

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-37.
2. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res* 2018;7:F1000.
3. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the swiss ankylosing spondylitis society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2017.
4. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:418.
5. Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:140.
6. Park JS, Jang HD, Hong JY, et al. Impact of ankylosing spondylitis on depression: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2019;9:6736.
7. Hyphantis, T, Kotsis K, Tsifetaki, et al. The relationship between depressive symptoms, illness perceptions and quality of life in ankylosing spondylitis in comparison to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013;32:635-44.
8. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. E Köroğlu (Çev. Ed.), beşinci baskı, Ankara: Hekimler Yayınevi Birliği.
9. Kılınç S, Torun F. Türkiye’de klinikte kullanılan depresyon değerlendirme ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi* 2011;86:39-47.
10. Dikici DS, Ascıbası K, Aydemir Ö. DSM-5 Ölçek Çalışma Grubu. DSM-5 Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği *Anadolu Psikiyatri Derg* 2017;18(Ek sayı 2):51-6.
11. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry* 2000;177:486-92.
12. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
13. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast* 2017;9724371.
14. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
15. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
16. Ertenli İ, Ozer S, Kiraz S, et al. Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int* 2012;32:323-30.
17. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol* 2017;31:1149-65.
18. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1165-8.
19. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-Based Estimates of Common Comorbidities and Cardiovascular Disease in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:550-6.
20. Zou Q, Jiang Y, Mu F, Shi Y, Fang Y. Correlation of axial Spondyloarthritis with anxiety and depression. *Med Sci Monit* 2016;22:3202-8.
21. Chan CYY, Tsang HHL, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the hospital anxiety and depression scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis* 2017;20:317-25.
22. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e337.
23. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, et al. Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:613-20.
24. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:967-73.
25. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1436-43.
26. Wu Z, Fang Y. Comorbidity of depressive and anxiety disorders: challenges in diagnosis and assessment. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26:227-31.

27. Hakkou J, Rostom S, Mengat M, Aissaoui N, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Sleep disturbance in Moroccan patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status and quality of life. *Rheumatol Int* 2013;33:285-90.
28. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R160.
29. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsiveness. *Sleep Med Rev* 2008;12:197-210.
30. Jiang Y, Yang M, Lv Q, et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2018;37:407-14.
31. Li Y, Zhang S, Zhu J, Du X, Huang F. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R215.
32. Karatas G, Bal A, Yuceede M, et al. Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF- $\alpha$  therapy on sleep problems: A polysomnographic study. *Int J Rheum Dis* 2018;21:1263-9.
33. Karadağ O, Nakas D, Kalyoncu U, Akdoğan A, Kiraz S, Ertenli I. Effect of anti-TNF treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:1909-13.
34. Da Costa D, Zummer M, Fitzcharles MA. Determinants of sleep problems in patients with spondyloarthropathy. *Musculoskeletal Care* 2009;7:143-61.
35. Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2018;37:2161-8.
36. Leverment S, Clarke E, Wadeley A, Sengupta R. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2017;37:257-71.
37. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2016;29:63-75.
38. Duffin CK, Wong B, Elizabeth JH, Krueger GG. Psoriatic arthritis is a strong predictor of sleep interference in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:604-8.
39. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Rheumatologia* 2018;56:301-6.
40. Gezer O, Batmaz İ, Sariyildiz MA, et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2017;20:1212-8.
41. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:857-72.
42. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:35.
43. Webers C, Essers I, Ramiro S, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:419-28.
44. Shahlaee A, Mahmoudi M, Nicknam MH, Farhadi E, Fallahi S, Jamshidi AR. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2015;34:285-93.
45. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of fatigue in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1295-9.
46. Zhao SS, Radner H, Siebert S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;59:690-2.
47. Öncülokur N, Keskin D, Garip Y, Bodur H, Köse K. Turkish Version of Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Validation and Reliability Study. *Arch Rheumatol* 2018;33:443-54.
48. Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, et al. Association between Comorbidities and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Results from a Multicentric Cross-sectional Study (PSAQUAL study). *J Rheumatol* 2019;181471.
49. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, et al. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1215-9.

# Romatolojide gerçek yaşam verileri

## Real-life parameters in rheumatology

● Berkan Armağan<sup>1</sup>, Levent Kılıç<sup>1</sup>, Fatoş Önen<sup>2</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Gerçek yaşam verileri hasta anketleri, klinik araştırmalar ve gözlemsel kohort çalışmaları yoluyla, günlük yaşamda heterojen bir hasta popülasyonundan elde edilen verilerdir. Gerçek yaşam verileri araştırmacılar, klinisyenler, medikal endüstrisi ve devletler tarafından giderek daha fazla talep edilmektedir. Bunun en büyük nedeni ise klinik bulguları gerçek hayatta doğrulamanın yani bilimsel gerçekleri test etmenin en iyi yolu olmasıdır. Bu nedenle, gerçek yaşam verileri kayıt altına alınmalı ve analiz edilmelidir. Bu yazıda, gerçek yaşam verilerinin özelliklerini, avantajlarını ve dezavantajlarını tüm dünyadan örneklerle açıklamayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Kayıt kütüğü, randomize kontrollü çalışma, gerçek yaşam verisi

### Abstract

Real-world data is derived from many sources associated with outcomes in a heterogeneous patient population in real-world settings, such as patient surveys, clinical trials, and observational cohort studies. Real-world data is increasingly being demanded by researchers, clinicians, the medical industries, and governments. To validate the clinical findings in real life is the best way to test scientific facts. For this reason, real-world data should be collected and analyzed well. In this article, we aimed to clarify the features, advantages, and disadvantages of real world data with examples from all over the world.

**Keywords:** Database, randomized control trial, real world data

### Gerçek Yaşam Verisinin Anlamı Nedir?

Sağlık alanında gerçek yaşam verilerinin kullanılması son yıllarda oldukça popülerdir. Elektronik sağlık kayıtları ve kayıt kütüklerinden toplanmış genel verilerin analizi bu amaçla kullanılan yeni yöntemlerdir. Gerçek yaşam verileri tedavilerin uzun dönem maliyeti, etkinliği ve yan etkileri hakkında bilgi verir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), klinik çalışmalar için altın standart olsa da, gerçek yaşamda tedavi cevaplarının değişkenliği, ilaç kullanımındaki bireysel farklılıklar, eşlik eden komorbiditeler ve dışarıdan kullanılan diğer ilaçların etkileri randomize edilmiş sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlandırmaktadır. Aslında farmako-ekonomik bilgiler elde etmek için geliştirilen bu yöntem, RKÇ dışında da klinik veri elde ederek karar vermeyi amaçlamaktadır. Sonuç olarak, verileri kanıtlara dönüştürmemizi sağlayan analitik süreçleri uygulamaya koyarak gerçek yaşam verilerinden klinik bilgiler elde ederiz.<sup>[1]</sup>

### Tarihçesi

1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) genel sağlık sigortalarından bir tanesi olan Medicare verileri kullanılarak miyokard enfarktüsü geçiren binlerce hastanın değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar ile beta blokörlerin, RKÇ'leri destekleyerek, hasta ölümlerini azalttığı gösterilmiş ve miyokard enfarktüsü sonrası standart tedavi olmasını sağlamıştır.<sup>[2]</sup> Bu ilk çalışmalardan sonra kontrollü çalışmaların dışında elde edilen verilerin önemi ortaya çıkmaya başlamıştır.

### Gerçek Yaşam Verileri Neden Kullanılmaktadır?

Gerçek yaşam verileri bir tedavinin tolere edilebilirliği, etkinliği ve genel etkisinin daha doğru bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Bunların dışında pazarlama sonrası ilaç güvenliği ve advers olayların takibi, sağlık sigortaları kapsamında verilen kararların doğruluğunun değerlendirilmesi, yeni ve daha büyük klinik çalışmaların düzenlenmesi için kullanılmaktadır. Gerçek yaşam verileri

### İletişim / Correspondence:

Berkan Armağan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: berkanarmagan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4409-059X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



aynı zamanda kaynakların kullanımını kolaylaştırmak, hastaların tedavi yöntemlerini nasıl kullandığını belirlemek ve ilaç endüstrisi ile kamu sektörü arasındaki işbirliğini kolaylaştırmak için doğru araçtır.<sup>[3,4]</sup>

### Gerçek Yaşam Verileri Nasıl Elde Edilir?

Sağlıkla ilgili büyük miktarda veri toplamak ve depolamak için bilgisayarların, mobil cihazların, takılabilir cihazların ve diğer biyosensörlerin kullanımı hızla artmaktadır. Bunun dışında, fatura bilgileri, ürün ve hastalık kayıtları, evde kullanılan ürün ve aletler gibi hasta tarafından oluşturulan kayıtlar bu amaçla kullanılabilir. Bu nedenle günümüzde gerçek yaşam verilerinin toplanması için gereken kaynakların büyük kısmı ilaç sanayisi tarafından sağlanmaktadır, bu konuda devlet desteği tüm dünyada sınırlı kalmaktadır.

Sağlık alanındaki karar vericiler, kararlarını etkileyen verilerin gerçek hayattaki sonuçlarını merak ederler. Bu nedenle ilaç endüstrisi, yalnızca güvenlik, uygun kullanım ve etkinlikle ilgili değil, ayrıca ilaçlarının klinik ve ekonomik sonuçlarıyla ilgili kanıtları sağlamaya zorlanmaktadır. Kayıt kütükleri ve bilgi bankalarından elde edilen bu sonuçlarının sofistike analitik yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi ile bilgiler anlamlı bir şekilde kullanılabilir. Yani gerçek yaşam verileri anekdotsal değildir, verilerin analiz öncesinde doğrulanması, standartlaştırılması ve düzenlenmesi gerekir.<sup>[4,5]</sup>

### Gerçek Yaşam Verileri Ne Gibi Avantajlar Sağlamaktadır?

Gerçek yaşam verileri, kontrol olarak plasebo kullanımının ötesinde optimal tedavi seçeneklerini bildirmek için eski veya daha yeni ilaç gibi alternatif araştırmaları veya klinik stratejileri karşılaştırmamıza olanak sağlar. İleri yaş, eşlik eden hastalıklar ve diğer kullanılan ilaçlar gibi etkenlerden dolayı birçok hasta RKÇ'ler için uygun olmayabilir ve bu nedenle bu hastalara ait bilgiler RKÇ'lerde bulunmayabilir. Fakat gerçek yaşam verileri, bu kısıtlamaların dışında farklı hasta popülasyonlarını da içerdiği için bize daha kapsamlı bilgiler sağlar. RKÇ'lere göre klinik fayda ve zarar konusunda daha uzun dönemlere ait bilgiler edinmemize olanak sağlar. Gerçek yaşam verilerinde tedavi yöntemleri ve kullanımlarıyla ilgili geri dönüşler, hem klinisyenler hem de ilaç sanayisi için oldukça önemlidir. Bu çalışmalar, RKÇ'lere göre çok daha az bir maliyet ile ve daha kısa sürede yapılabilir.<sup>[3,6]</sup>

### Tartışmalı Olan Konular

Doğru sonuca ulaşabilmek için daha büyük sayılarda veri toplanması, analizler için daha fazla zaman ve uzman bir

ekip gerektirmesi RKÇ'lere göre dezavantajlarıdır. Verilerin gizliliğinin korunması, hasta mahremiyeti konusunda eksiklikler ve veri kaybı da RKÇ'lere göre daha fazla olabilmektedir. Sonuçların yanlış yorumlanması ve yüksek düzeyde yanlışlık ihtimali nedeniyle araştırma öncesinde mutlaka standart bir araştırma protokolü gereklidir.<sup>[1,3]</sup>

### Bilimsel Gücü ve Önemi

RKÇ'ler her ne kadar klinik çalışmaların altın standardı olmaya devam etse de, gerçek yaşam verileri daha fazla sayıda ve daha farklı özelliklere sahip hastalardan elde edildiği için uygulanan tedavilerin verimliliği ve maliyeti konusunda daha doğru bilgi sağlayabilir. RKÇ'ler daha az sayıda ve belirli bir grup hasta üstünde yapıldığı için genelleme yapılamazken, gerçek yaşam verileri genel topluma ait bilgiler sunar. Ayrıca daha nadir görülebilecek yan etkileri bu değerlendirme ile tespit edebilir.<sup>[6]</sup>

### Dünyadan Örnekler

Romatoloji alanında da tüm dünyada ilaç etkinliği, güvenliliği, ilaçta kalım oranları, maliyet hesabı, mortalite ve nadir veya spesifik yan etkilerin değerlendirilmesi başta olmak üzere birçok amaçla gerçek yaşam verileri kullanılarak araştırmalar yapılmaktadır (Tablo 1).<sup>[7]</sup> İngiltere, Fransa, Almanya, İsveç, Danimarka, İtalya, ABD ve Güney Amerika'da enflamatuvar artrit kayıt kütükleri kullanılmaktadır.<sup>[8-15]</sup> Romatoloji alanında 1990'dan günümüze kadar olan kayıt kütüğü tabanlı yayınların değerlendirildiği bir çalışmada, 5 yıl aralıklı zaman dilimleri olarak yapılan çalışmalar sınıflandırılarak değerlendirildiğinde, 2015 yılından itibaren çalışmaların sayısında belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalar hastalık tiplerine göre sınıflandırıldığında, son yıllara kadar en çok çalışma yapılan hastalık gruplarının sırasıyla romatoid artrit (RA), osteoartrit ve sistemik lupus eritematozus olduğu görülmüştür.<sup>[16]</sup>

**Tablo 1.** Gerçek yaşam verileri ve randomize kontrollü çalışmaların karşılaştırılması

	Gerçek Yaşam Verileri	Randomize Kontrollü Çalışmalar
Çalışma tipi	Gözlemsel	Deneysel
Kapsam	Olağan şartlar	İdeal şartlar
Primer amaç	Geçerlilik ve verimlilik	Etkinlik ve güvenlik
Hasta popülasyonu	Heterojen, geniş	Homojen, kısıtlı
İzlem	Günlük pratik içinde	Planlı ziyaretler dahilinde
Katılan hekim	Birçok katılımcı	Araştırmacı
Randomizasyon/Körlük	Hayır	Evet
Tedavi	Daha esnek protokol	Sabit bir protokol
Karşılaştırma	Aktif karşılaştırma/olağan olgular	Plasebo



## Dünyadaki Spondiloartrit Veri Tabanları

Günümüzdeki spondiloartrit (SpA) kayıt sistemleri genel olarak iki tiptedir: İlk gruptakiler daha çok SpA temelinde oluşturulmuş kayıt sistemleridir; kesitsel veya uzunlamasına çalışmalar şeklinde, büyük hasta gruplarında hedeflenen sonlanma ölçütlerini araştırmayı amaçlar. Bu ölçütler arasında genellikle hastalığın ilerleme hızı, hastalık seyrini etkileyen faktörler, tedavi etkinlikleri ve mortalite gibi konular yer alır. İkinci gruptakiler ise daha çok tedavi temelinde kurulmuş kayıt sistemleridir, genellikle SpA dışında diğer enflamatuvar romatizmal hastalıkları da içermektedirler. Bu kayıt sistemlerinde çeşitli ilaçların zaman içerisindeki etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmektedir. Daha çok ilaç şirketleri veya ulusal hükümetler tarafından desteklenirler. İlaçların pazarlama sonrası durumlarını gözlemleme konusunda oldukça değerli veriler sağlarlar.

## Spondiloartrit Temelli Veri Tabanı Örnekleri

### REGISPONSER (Registro español de espondiloartritis de la sociedad española de reumatología)

Nisan 2004'de İspanyol Romatoloji Derneği Spondiloartrit Çalışma Grubu tarafından, çok sayıdaki SpA hastasının hastalık başlangıç özelliklerinin değerlendirilmesi ve hastalığın izlenmesi amacıyla kurulmuş ve ülkedeki tüm romatoloji ünitelerinin katılımının sağlanmaya çalışıldığı bir veri tabanıdır.<sup>[17]</sup>

### RESPONDIA (The Ibero-American Registry of Spondyloarthritis)

2005'ten beri, 10 Latin Amerika ülkesinden 100 üniversite merkezinin yürüttüğü kayıt çalışmasıdır. İspanyol Romatoloji Derneği'nin desteğiyle REGISPONSER protokolü temel alınmıştır.<sup>[18]</sup> Kayıt sisteminin amacı; hastaların demografik, klinik ve yaşam kalitesi verilerinin değerlendirilmesidir. Ülkeler arasındaki verilerin karşılaştırılması, SpA klinikleri arasında ülkeden ülkeye önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu durumun merkezlerdeki farklı hasta sevki paternleri ve ilgi odakları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

### GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort)

Halen devam eden bu prospektif, uzunlamasına çalışmada, hastalık başlangıç süresi kısa olan SpA hastalarındaki (inception cohort)<sup>[19]</sup> klinik, fonksiyonel ve yapısal sonuçlanma ölçekleri değerlendirilmektedir. 2000

yılında "German Competence Network Rheumatology" programının bir parçası olarak kurulmuştur. Veriler dört üniversite hastanesi, beş kamu hastanesi ve dört özel muayenehaneden toplanmaktadır. The German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) esas olarak aksiyal SpA (axSpA) üzerinde odaklıdır; hem ankilozan spondilit (AS) hem de non-radyografik aksSpA (nr-axSpA) hastalarını içerir.

GESPIC'teki hastaların sisteme dahil olabilmesi için kendisini tedavi eden romatoloji hekimi tarafından klinik olarak axSpA tanısı almış olması gerekir. AxSpA'lı hastalar daha sonra, bölgedeki romatolog tarafından, radyografik bulgularına göre ve eşlik eden psoriasis veya enflamatuvar barsak hastalığı göz önüne alınmaksızın AS veya nr-axSpA olarak sınıflandırılmıştır. AS sınıflandırması için modifiye New York (MNY) kriterleri<sup>[20]</sup> kullanılmış ancak semptom başlangıcı 10 yıldan daha az olan hastalar kohorta kabul edilmiştir. Nr-axSpA sınıflandırması için de Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri<sup>[21]</sup> minör modifikasyonlar yapılarak kullanılmış ve en fazla 5 yıl veya 5 yıldan daha az semptom süresi olanlar kayıt sistemine alınmıştır. Başlangıçta ve 2 yıl sonra omurga ve sakroiliak eklem grafileri elde edilmiştir.

### SPARCC (The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Registry for Spondyloarthritis)

Bu veri tabanı, SpA ile ilgilenen Kanadalı araştırmacıların kurduğu ve Artrit Derneği tarafından desteklenen bir projedir. Ana amaçları, SpA'daki genetik yatkınlık, klinik ve görüntüleme sonuçlanma ölçekleri, yapısal hasar ilerlemesi, tedaviye yanıt, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kısıtlılık konularında araştırma yapmaktır.<sup>[22]</sup>

### SAA (The Spondylitis Association of America)/SPARTAN (Spondyloarthritis Research and Treatment Network)/PULSAR (Program to Understand the Longterm Outcomes in Spondyloarthritis Registry)

Daha önce kurulmuş olan 3 Kuzey Amerika uzunlamasına kohortunun bir araya gelmesiyle oluşturulan bir kayıt sistemidir. Bu kohortlar; the Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis (PSOAS), Toronto Üniversitesi Sağlık Ağ Spondilit Programı ve the Program to Understand the Longterm Outcomes in Spondyloarthritis (PULSAR) veri tabanlarıdır.

PSOAS<sup>[23]</sup>, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından desteklenen ve Birleşik Devletlerdeki 4 akademik medikal merkez tarafından 2002'den beri yürütülen uzunlamasına

bir kohorttur. Günümüzde hastaların büyük kısmı izlenmeye devam edilmektedir; standardize klinik, psikolojik ve sosyodemografik izlem ölçekleri her çalışma vizitinde uygulanmakta, genetik, serolojik ve radyografik veriler toplanarak kaydedilmektedir.

Toronto Üniversitesi Sağlık Ağı Spondilit Programı kohortu aynı zamanda SPARCC Kayıt Sisteminde de yer almaktadır. 2001'den itibaren prognostik, klinik ve translasyonel araştırmaların yapıldığı uzunlamasına gözlemsel bir kohorttur.<sup>[24]</sup>

PULSAR, ABD gazilerindeki SpA'ların klinik ve patofizyolojik yönlerini değerlendirmek amacıyla 2007'de oluşturulmuştur.<sup>[25]</sup>

### **OASIS (Outcome Assessments in Ankylosing Spondylitis International Study)**

Hollandalı, Fransız ve Belçikalı toplam 277 AS hastasından oluşan ve uzunlamasına gözlemsel verileri içeren tarihi bir kohorttur.<sup>[26]</sup> 1996'da kurulmuş ve bir sonraki dekada kadar hastalar izlenmiştir. Hastaların %85,3'ü HLA-B27 pozitifdir. Tüm hastalar TNFi-naiftir; çoğu primer olarak tek başına non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile tedavi edilmiştir. OASIS kohortu, AS hastalarında TNF inhibitörü çalışmalarındaki radyografik ilerlemeyi karşılaştırmak amacıyla kullanılmıştır.

### **DESIR (Devenir dEs spondyloarthropathies récentes)**

Fransız Romatoloji Derneği tarafından kurulan bu büyük çaplı, uzunlamasına, çok merkezli Fransız SpA kohortunda, 25 merkezden yaşları 18-50 arasında olan ve erken dönem enflamatuvar bel ağrısı (İBA) olan hastaların verileri toplanarak, erken İBA ve SpA'da tanı, prognoz, epidemiyoloji ve mediko-ekonomik faktörlerle ilişkili çalışmalar yapılmaktadır.<sup>[27]</sup>

Üç aydan daha uzun ve 3 yıldan daha kısa bir süredir İBA olan hastalar kütüğe kaydedilir ve ilk 2 yılda her 6 ayda bir, daha sonra en azından 5 yıllık süre içinde yılda bir kez izlenirler. Demografik özellikler, hastalık aktivitesi, ciddiyeti, komorbiditeler, sosyoekonomik faktörler, tedaviler ve lokal araştırmacılar tarafından yapılan omurga ve sakroiliak grafi ve manyetik rezonans değerlendirmeleri sisteme kaydedilir.

Toplam 25 merkezdeki 708 hastanın (ortalama yaş: 34±9 yıl, kadın %54, HLA-B27 pozitif: %57) sisteme dahil edilme periyodu 26 aydır (Aralık 2007- Nisan 2010).

### **SPACE (Spondyloarthritis Caught Early) Kohortu**

2009'dan itibaren Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi Romatoloji Polikliniği'ne 45 yaşından önce başlamış, en azından 3 ay süren ama 2 yılı geçmeyen kronik (hemen her gün) bel ağrısı ile başvuran hastalar, gözlemsel bir insepshon kohortu olan SPACE kohortuna dahil edilmiştir.<sup>[28]</sup> Hastalara başlangıçta sakroiliak grafi ve MR çekilmiştir. Hastalar İBA (ASAS uzman kriterleri) ve en azından 3 SpA özelliği taşıyorsa veya İBA ile birlikte bir veya iki SpA özelliği taşıyıp aynı zamanda HLA-B27 pozitifse axSpA olarak tanı almışlardır. İBA'ya ek olarak diğer SpA özellikleri olmayan hastalar sadece hem HLA-B27'leri pozitifse ve hem de MR'da aktif sakroilitleri varsa axSpA tanısı alabilmişlerdir.

### **ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) Kohortu**

Bu kohort, yeni axSpA sınıflandırma kriterlerinin validasyonu için oluşturulmuştur. En az 3 aydır süren kronik bel ağrılı ve ağrısı 45 yaşından önce başlamış olan ve SpA şüphesi olan ama kesin tanısı olmayan hastalar çalışmaya alınmış, SpA alanında uzman romatologlar tarafından belirli bir protokole göre değerlendirilmiştir.<sup>[29]</sup> Değerlendirmeler içerisinde geçmişteki veya çalışma anındaki SpA özellikleri, C-reaktif protein ve HLA-B27 tiplendirmesi yer almıştır. Pelvis direkt grafileri tüm hastalarda çekilmiştir. Lokal romatolog ve radyolog standart radyografilerde sakroilit varlığını ve pelvik MR'lerde aktif enflamasyonla ilgili tipik bulguların olup olmadığını değerlendirmişlerdir.

### **OSKAR (The Observation Study of Korean Spondyloarthropathy Registry) Kohortu**

Kore'de devam eden, uzunlamasına gözlemsel SpA çalışmasıdır; SpA'da klinik, fonksiyonel ve yapısal sonuç ölçütlerini araştırır.<sup>[30]</sup> Kore Sağlık, Refah ve Aile İşleri Bakanlığı tarafından desteklenmektedir. Bu kohortta MNY kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar yer almaktadır.

### **Corrona PsA/SpA Kayıt Sistemi**

Corrona psöriyatik artrit (PsA)/SpA Kayıt Sistemi, 2013'de kurulan çok merkezli ve hastalık temelli bir veri tabanıdır. Hastalar geriye dönük olarak izlenmektedir. PsA ve SpA kayıt sistemi, RA kayıt sistemi modeli kullanılarak oluşturulmuştur. Amaçları hastalıkların doğal seyirlerinin ve diğer epidemiyolojik özelliklerinin, komorbiditelerin, reçeteleme farklılıklarının ve karşılaştırmalı etkinliklerinin ve özellikle uzun dönem güvenilirlik verilerinin değerlendirilmesidir. Tedavi ile ilişkili majör kardiyak

olaylar, maligniteler ve enfeksiyonlar, ana ilgi odakları arasında yer almaktadır.<sup>[31]</sup>

## Tedavi Temelli Veri Tabanı Örnekleri

### DANBIO

Bu kayıt kütüğü, Danimarka'da günlük romatoloji pratiği verilerini kaydetmek amacıyla tasarlanmış, ulusal kalite kayıt sistemi olarak onaylanmıştır. Aynı zamanda, güçlü bir araştırma veri tabanı özelliği kazanarak literatüre önemli katkılarda bulunmuştur. Kayıt kütüğünde RA, PsA ve AS'li hastalar longitudinal olarak izlenmektedirler. Veriler elektronik ortamda kaydedilir. IT platformu açık kaynaklı bir yazılım üzerine kurulmuştur. Tek bir kişisel kimlik kodu yoluyla araştırma amacıyla diğer kayıt sistemleri ile bağlantı kurulması mümkündür. DANBIO araştırmaları daha çok biyolojik tedavi etkinliği ve ilaçta kalım üzerinde odaklanmıştır.<sup>[32]</sup>

### NOR-DMARD

Norveç'teki beş merkezde, enflamatuvar artritlerdeki hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) kullanımı ve sonuçlarını izlemek amacıyla Aralık 2000'de oluşturulmuş bir kayıt kütüğüdür. Veri tabanında RA, PsA, AS, juvenil artrit ve diğer enflamatuvar artritli hastalar longitudinal olarak izlenir. Zaman içerisinde, biyolojik DMARD kullanan hasta oranlarının tüm hasta gruplarında giderek arttığı gözlenmiştir.<sup>[33]</sup>

### BIOBADASER

Biyolojik tedavi kullanan romatizmal hastalıklı olgularda, özellikle tedavinin istenmeyen etkilerini değerlendirmek amacıyla kurulmuş bir İspanyol veri tabanıdır. Aynı zamanda ilaçta kalım hızlarını değerlendirmeyi hedefler. Kayıt sisteminin ilk verileri, en sık gözlenen yan etkilerin enfeksiyonlar olduğunu göstermiştir. Daha sonra sırasıyla infüzyon reaksiyonları, deri lezyonları ve kardiyovasküler olaylar tanımlanmıştır. İlk gözlemlerde malignite ve kalp yetersizliğinde artış görülmemiştir.<sup>[34]</sup>

Çok yeni olarak, BIOBADASER faz 3 veri tabanının ilk sonuçları yayımlanmıştır. BIOBADASER faz 3 veri tabanının ana hedefi, yine ilaçların istenmeyen etkilerini değerlendirmektir. Aralık 2015'te veriler toplanmaya başlanmıştır; bu kez orijinal biyolojiklerin yanında biyobenzerler ve hedefe yönelik sentetik küçük moleküller de vardır. Ayrıca sekonder amaç olarak ilaç etkinlik parametreleri de kayıt sistemine eklenmiştir.<sup>[35]</sup>

## Antirheumatic Therapies in Sweden

1999'da etanersept ve infliksimab Birleşik Devletlerde onay aldıktan sonra, İsveçli romatologlar da bu ilaçları kullanmak üzere İsveç Medikal Ürün Teşkilatı'ndan (MPA) özel lisans istemiştir. MPA bunun için ruhsat verirken ilaçların kullanımını sırasındaki ayrıntılı ve sistematik bir izlem yapılmasını önermiştir. 1999 sonlarında biyolojikler İsveç'te de onay almış ancak MPA'nın verilerin aynı şekilde toplanmasını istemesi üzerine kayıt sistemi devam etmiş ve Antirheumatic Therapies in Sweden olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu kayıt sisteminde RA dışında, SpA'nın da yer aldığı diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklar kaydedilmeye başlanmıştır.<sup>[36]</sup>

### ATTRA

Çek Cumhuriyeti'nde, biyolojik tedavi kullanan romatizmal hastalıklı tüm hastaların geriye dönük olarak kaydedildiği ulusal bir veri tabanıdır. Diğer çoğu veri tabanlarında olduğu gibi, tedavi etkinliği, güvenliği ve tedavi alan hastaların yaşam kalitesi ile ilgili verilerini toplamak ve değerlendirmek üzerine odaklanmıştır.<sup>[37]</sup>

## Türkiye'de Durum

Ülkemizde romatoloji alanında gerçek yaşam verilerinin kullanıma girmesi ise 2000'li yıllardan sonra gerçekleşmiş ve giderek hızlanmıştır.

### HÜRBİO

Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Kayıt kütüğü (HÜRBİO) 2005 yılında kurulmuş ve tek merkezde biyolojik tedavi alan romatolojik hastalar kaydedilmeye başlanmıştır. Halen devam eden kayıt sisteminde 5084 hasta kayıtlıdır. Bu hastaların %53'si SpA, %38'i RA ve %9'u PsA'dır. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, serolojik testleri ve hastalık aktivasyonu ile kullandıkları biyolojik tedavilerin kaydedildiği bu kayıt kütüğünde tek merkez olmanın avantajı olarak daha az kayıp veri içermesine rağmen tüm ülke için genelleme yapılamaması bir dezavantajdır. HÜRBİO veri tabanında RA, SpA ve PsA hastalarında biyolojik DMARD devam oranları ve ilişkili faktörler, tüberküloz taraması, hepatit B taraması, interstisyel akciğer hastalığı, mortalite, kanser gibi konularda çalışmalar yapıldı.<sup>[38,39]</sup>

### TÜRKBİO

2011 yılında ulusal çapta, koordinatör merkezin Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı olduğu, çok merkezli ilk biyolojik veri tabanı, TÜRKBİO kurulmuştur. Kayıt sistemi, başlangıçta DANBIO'nun Türkçe sürümü

olarak geliştirilmiş, gereksinimlere göre bazı değişikliklere gidilmiştir.<sup>[40]</sup>

TÜRKBİO veri tabanına biyolojik tedavi başlanan 18 yaş ve üzerindeki erişkin RA, AS, nr-axSpA ve PsA hastaları kaydedilmektedir. Hastaların başlangıç ve izlemedeki demografik ve klinik özellikleri, hastalık aktivite ve fonksiyon göstergeleri, eşlik eden hastalıklar, halen ve önceden kullandıkları tedaviler (NSAİİ, glukokortikoid, konvansiyonel sentetik DMARD, küçük molekülü hedefe yönelik DMARD ve biyolojikler), tedaviler sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkiler sisteme kaydedilir; verilerin değerlendirilmesi sonucunda ilaçların etkinliği, ilaçta kalım hızları ve güvenliliği, tedaviyi kesme nedenleri konusunda yorumlar yapılabilir. Veriler ortalama 3 ayda bir yapılan vizitler sırasında, açık kaynaklı bir yazılım yoluyla elektronik olarak kaydedilir. Başlangıçta ve daha sonra her 2 yılda bir, RA ve PsA hastalarında standart her 2 el-el bileği ve ayak-ayak bileği grafileri ve axSpA hastalarında pelvis, lumbosakral, torakal, servikal ve topuk grafileri çekilir. Nr-axSpA tanısı için sakroiliak eklem MR incelemesi yapılır. Tüm RA hastalarında romatoid faktör ve anti-CCP antikolar; SpA ve PsA hastalarında da HLA-B27 rutin olarak çalışılır. Tedavilerin istenmeyen etkileri, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<https://apps.meddra.org/selfservice/>) kullanılarak kaydedilmektedir. Ağustos 2019 itibariyle kayıt sisteminde, 15 farklı merkezden kaydedilmiş toplam 9232 hasta bulunmaktadır. Bunların 2901'i (%31) RA, 4028'i (%44) AS, 690'ı (%7,5) nr-axSpA ve 648'i (%7) PsA'dır.

TÜRKBİO, ülkemizde romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik tedavilerle ilgili gerçek yaşam verilerini elde etme yönünde önemli olanaklar sunmuştur. Yıllar içerisinde sadece tedavi edilen hasta sayılarının değil aynı zamanda tedavi çeşitliliğinin de giderek arttığı görülmüştür. Kayıt sisteminde farklı hastalık gruplarının yer alması, farklı hastalık gruplarındaki tedavi etkinliklerinin karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Elektronik kayıtlar, tedavi kullanan hastaların daha yakından izlenmesine olanak vermektedir. Bu durumun tedavi başarısını artırabileceği öngörülebilir.

2017 sonlarında TURKBİO, yeni kurulan ve Avrupa'dan 15 ülkenin kayıt sistemlerinin yer aldığı "EuroSpA Research Collaboration Network in Spondyloarthritis" veri tabanına katılmıştır. Kısa süre içinde, veri tabanlarından toplanan çok sayıdaki verinin havuzlanıp değerlendirilmesiyle elde edilen çeşitli araştırmaların sonuçları uluslararası toplantılarda sunulmuş ve yayınlanmaya başlamıştır.<sup>[41]</sup> Ortak çalışmalar, hem çok büyük çapta veri elde edilmesiyle sonuçların güvenilirliğini artırmakta hem de coğrafi ve sosyoekonomik

faktörlerin tedaviler üzerindeki etkisini araştırmak ve karşılaştırmak açısından önemli olanaklar sunmaktadır.

## Trials-network

2012 yılında Trials-network elektronik veri tabanı ile romatoloji alanında enflamatuvar artritler dışında bağ doku hastalıkları ve vaskülitlerin de çok merkezli olarak verileri toplanmaya başlanmıştır. Valide bir sistemdir ve eş zamanlı farklı projelerin yürütülmesini sağlar.

## Treasure

2017 yılında Türkiye'nin farklı bölgelerinden 17 merkezin katıldığı RA ve SpA hastalarını içeren, internet-tabanlı, geriye dönük, gözlemsel bir kohort olan Treasure veri tabanı oluşturulmuştur. Aralık 2017 tarihinden itibaren merkezler veri tabanına geriye dönük hasta girişine başlamışlar, öncesi dönem ise geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Ağustos 2019 itibariyle biyolojik DMARD kullanan 8573 hastanın veri tabanına girişi yapılmıştır. Bu hastaların yaklaşık %35'i RA, %59,5'i SpA ve %5,5'i PsA hastalarıdır. Treasure veri tabanına hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, serolojik testleri, hastalık aktivasyonu değerlendirilmesi için gerekli olarak ölçeklere ait bilgiler, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve kullandığı ilaçlara ait bilgiler kaydedilmektedir.<sup>[42]</sup>

## Gelecekte Yapılması Planlananlar

Veri toplanmasındaki kalitenin artırılması, araştırma merkezlerinin birbirleriyle olan iş birliklerinin ilerlemesi ve ayrıca daha sofistike analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ile verilerin daha kolay ve daha doğru değerlendirilmesi önümüzdeki yıllarda gerçek yaşam verilerinin sağlık alanında daha fazla bir rol almasına neden olacaktır. Her ne kadar, gerçek yaşam verileri günümüzde hala RKÇ'lerin yerini tutamasalar da, iki yöntemin birlikte kullanılması klinik gerçekliği daha doğru yansıtır, kanıt dayalı tıpta daha güçlü bir kaynak oluşturur.<sup>[4]</sup> Gelecekte hastalık yönetimi için kullanılacak kılavuzlar için de klinik araştırmalardan elde edilenlere ek olarak gerçek yaşam verilerinden elde edilen bilgilerin de kullanılması uygun olabilir.<sup>[16]</sup>

## Kaynaklar

1. Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007;10:326-35.
2. Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;279:1351-7.

3. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
4. Webster J, Smith BD. The Case for Real-world Evidence in the Future of Clinical Research on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Ther* 2019;41:336-49.
5. Berger M, Daniel G, Frank K, et al. Duke-Margolis Center for Health Policy. A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence, 2018.
6. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci* 2018;33:213.
7. Curtis JR, Foster PJ, Saag KG. Tools and Methods for Real-World Evidence Generation: Pragmatic Trials, Electronic Consent, and Data Linkages. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:275-89.
8. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
9. Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C, Punzi L, Trotta F, Gisea. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo* 2011;63:155-64.
10. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50:222-9.
11. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-20.
12. de la Vega M, da Silveira de Carvalho HM, Ventura Rios L, Goycochea Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int* 2013;33:827-35.
13. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol* 2016;8:737-42.
14. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76:497-503.
15. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther* 2017;4:489-502.
16. Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int* 2019;39:403-16.
17. Almodovar R, Font P, Zarco-Montejo P, et al. Phenotypic differences between familial versus sporadic ankylosing spondylitis: a cross-sectional Spanish registry of spondyloarthropathies (REGISPONSER). *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:822-7.
18. Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Goncalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol* 2010;50:581-9.
19. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
20. 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 and rheumatism* 1984;27:361-8.
21. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism* 1991;34:1218-27.
22. Gladman DD, Rahman P, Cook RJ, et al. The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada registry for spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38:1343-8.
23. Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC Jr, Reveille JD, Weisman MH. Regional radiographic damage and functional limitations in patients with ankylosing spondylitis: differences in early and late disease. *Arthritis care & research* 2013;65:257-65.
24. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2442-4.
25. Quinzanos I, Luong PT, Bobba S, et al. Validation of disease activity and functional status questionnaires in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:146-52.
26. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
27. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598-603.
28. van den Berg R, de Hooge M, Rudwaleit M, et al. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:1646-53.
29. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:777-83.
30. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine* 2010;77:235-40.
31. Mease PJ, Heijde DV, Karki C, et al. Characterization of Patients With Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in the US-Based Corrona Registry. *Arthritis Care Res* 2018;70:1661-70.
32. Hetland ML. DANBIO--powerful research database and electronic patient record. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50:69-77.
33. Kvien TK, Heiberg, Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):188-94.
34. Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R. [Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of January 14, 2005]. *Reumatol Clin* 2005;1:95-111.
35. Sanchez-Piedra C, Hernandez Miguel MV, Manero J, et al. Objectives and methodology of BIOBADASER phase iii. *Reumatologia clinica* 2019;15:229-36.

36. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:204-13.
37. Mann HF, Zavada J, Senolt L, et al. Real world use of secukinumab for treatment of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: nationwide results from the ATTRA registry. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:342-3.
38. Armagan B, Sari A, Erden A, et al. Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single center real life results. *Medicine* 2018;97:9930.
39. Kalyoncu U, Kiraz S, Bilgen SA, et al. Change in PsAID-12 scores in patients continuing or discontinuing anti-TNF treatments in psoriatic arthritis: results from the HUR-BIO biologic registry. *Clin Rheumatol* 2019;38:1187-92.
40. Güllüoğlu H, Çetin P, Sarı İ, Birlik M, Önen F, Akkoç N. TÜRKİBİO veritabanında kayıtlı biyolojik ilaç tedavisi kullanan ankilozan spondilit hastalarının değerlendirilmesi (The analysis of ankylosing spondylitis patients receiving biological therapies: data from TURKBIO registry). *RAED* 2014;6:13-8.
41. Ornbjerg LM, Brahe CH, Askling J, et al. Treatment response and drug retention rates in 24 195 biologic-naive patients with axial spondyloarthritis initiating TNFi treatment: routine care data from 12 registries in the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1536-44.
42. Kalyoncu U, Tascilar EK, Ertenli AI, et al. Methodology of a new inflammatory arthritis registry: TReasure. *Turk J Med Sci* 2018;48:856-61.

Spondiloartritler, bundan 50-60 yıl öncesine kadar romatoid artrit'in değişik bir şekli olarak görülen, ileri omurga tutulumu geliştiğinde de romatoid spondilit olarak adlandırılan, ortak eklem ve eklem dışı belirtileri olan hastalıklar grubudur. Bu grubun ilk tanımı 1976 yılında, benim de yanında çalışma fırsatı bulduğum, spondiloartritlerin babası olarak adlandırılan Prof. Verna Wright tarafından yapılmıştır.\*Prof. Wright, henüz BT, MR gibi ileri inceleme yöntemlerinin söz konusu olmadığı, HLAB27 ilişkisinin bile tam kurulmadığı bir dönemde, tıpkı kendisinden 40 yıl önce Prof. Hulusi Behçet'in yaptığı gibi, salt gözlem ve akıl muhasebesi ile bu hastalıkları sınıflamıştır. Prof. Wright'ın sınıflamasında bu grubun üyeleri olarak ankilozan spondilit, psoriatik artrit, Reiter sendromu, intestinal artropatiler, Whipple hastalığı ve Behçet sendromu yer almış, son ikisi daha sonra bu sınıflamadan çıkarılmıştır. Günümüzde henüz tam kabul gören ideal bir sınıflama olmasa da güncel sınıflama ile evvelce tanı konamayan bir çok "non-radyografik spondiloartrit" hastasının tanı ve tedavisi mümkün hale gelmiştir.

Spondiloartrit patogenezinde yer alan immün yolların tanımlanması sonucu bu yolları baskı altına alan tedavilerin kullanıma girmesiyle artık sadece hastaların değil, yıllarca bu hastaları boyunları bükük olarak izlemiş olan klinisyenlerin de yüzleri gülmeye başlamıştır.

Dergimizin bu özel sayısında spondiloartritleri güncel yönleriyle ele alarak irdeleyen arkadaşlarıma ve bu sayının oluşmasına koşulsuz destek veren Novartis firmasına buradan teşekkür eder, okuyacaklarınızın güzel gözlemlere vesile olmasını dilerim.

**Dr. Vedat Hamuryudan**

*\*Helliwell PS. Verna Wright: father of the spondyloarthropathies. Ann Rheum Dis 2019;0:1-2.*

