

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal

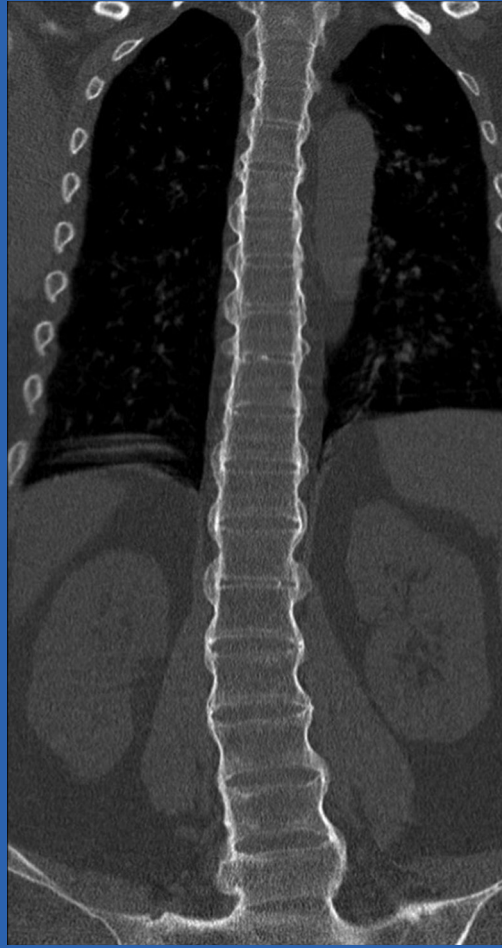


# Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

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

Cilt / Volume: 15 • Ek Sayı / Supplement: 1 • Mayıs / May 2023

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



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**

Sedat Kiraz

**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

**Ömer Karadağ**

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

**Gülen Hatemi**

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1952-1135

**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

**Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) Yönetim Kurulu (2023-2025) /  
Turkish Society for Rheumatology Executive Committee (2023-2025)**

**Başkan / President**

Sedat Kiraz, Ankara, Türkiye

**Sayman / Treasurer**

Abdulsamet Erden, Ankara, Türkiye

**Başkan Yardımcısı / Vice President**

Ali İhsan Ertenli, Ankara, Türkiye

**Üyeler / Members**

Ahmet Omma, Ankara, Türkiye

**Genel Sekreter / Secretary General**

Umut Kalyoncu, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin, Ankara, Türkiye

Ayten Yazıcı, Kocaeli, Türkiye

**Bölüm editörleri /  
Section editors**

Servet Akar, İzmir

Kenan Aksu, İzmir

Bahar Artım Esen,  
İstanbul

Berna Göker, Ankara

Nevsun İnanc, İstanbul

Aysen Tan, Ankara

Serdal Uğurlu, İstanbul

Eftal Yücel, Ankara

**İstatistik editörü /  
Statistics editor**

Koray Taşçılar, Almanya

**İçerik editörleri /  
Content editors**

Hakan Babaoğlu, Ankara

Murat Torgutalp, Almanya

**Yapım editörleri /  
Production editors**

Emre Bilgin, Ankara

Gerçek Can, İzmir

Sinem Nihal Esatoğlu,  
İstanbul

**Bilimsel Danışma Kurulu /  
Scientific Advisory Board**

Ali Akdoğan, Ankara

Sibel Aydın - Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçıl, İstanbul

Ayşe Çefle, Kocaeli

Ediz Dalkılıç, Bursa

Doruk Erkan, New York, ABD

Ali İhsan Ertenli, Ankara

Ahmet Gül, İstanbul

Vedat Hamuryudan, İstanbul

Murat İnanc, İstanbul

Yasemin Kabasakal, İzmir

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir

Gökhan Keser, İzmir

Sedat Kiraz, Ankara

Süleyman Serdar Koca, Elazığ

Cengiz Korkmaz, Eskişehir

Melike Melikoğlu, İstanbul

Fatoş Önen, İzmir

Mehmet Akif Öztürk, Ankara

Salih Pay, Ankara

Nurhan Sutcliffe, Barts, İngiltere

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Ender Terzioğlu, Antalya

Abdurrahman Tufan, Ankara

Mehmet Tunca, İzmir

Murat Turgay, Ankara

Şule Yavuz, Maryland, ABD

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



**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: Son Sürat Daktilo Dijital Baskı**

Merkezi Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

Gayrettepe Mahallesi, Yıldızposta Caddesi, Evren Sitesi A Blok

No: 32 D: 1 - D: 3 34349 Beşiktaş, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 288 45 75

E-posta: info@sonsuratdaktilo.com

**Basım Tarihi/Printing Date: Mayıs 2023/May 2023**

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 **EBSCO, Gale, Index Copernicus, J-Gate, Türk Medline ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin** veritabanında indekslenmektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisi'nin 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 paylaşımına sunmayı ve böylece romatoloji biliminin gelişmesine akademik katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlanma 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 Dergisi'nde yayımlanan yazılar ve bütüncü 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.

#### Sekreteryaya, Gülay Koca

E-mail: [romatolojidernegi@gmail.com](mailto:romatolojidernegi@gmail.com)

Adres: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Sehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:35/6 Esentepe-Şişli-İstanbul

#### 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: , 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: [info@galenos.com.tr](mailto: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 three times in a year original contributions in the form of basic 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 unsolicited reviews.

Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **EBSCO, Gale, Index Copernicus, J-Gate, Turkish MEDLINE and Tübitak Ulakbim TR Index.**

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© 20, 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 property 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.

#### Secretariat, Gülay Koca

E-mail: [romatolojidernegi@gmail.com](mailto:romatolojidernegi@gmail.com)

Address: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Şehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:35/6 Esentepe-Şişli-İstanbul

#### 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: , 34093 Fındıkzade-İstanbul-Turkey

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

E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto: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 üç 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" tarafından geliştirilen "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 eş zamanlı 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 kullanılması 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 sunlardır 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", and "Conclusions" 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 three times in a year 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 "Conclusions" 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 "Conclusions" 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 S, 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)

## Sorular / Yanıtlar

### 1 Özel Sayı Editöründen Prof. Dr. Fatoş Önen

#### AKSİYAL SPONDİLOARTRİTTE YANIT ARAYAN SORULAR

### 4 I. Spondiloartritlerde Sınıflama Doç. Dr. Dilek Solmaz

1. Spondiloartritlerin aksiyal ve periferik SpA şeklinde iki sınıfa ayrılmasının yararı var mıdır; yoksa SpA olarak tek bir grup altında değerlendirme daha mı doğrudur?
2. Non-radyografik aksiyal SpA ve radyografik aksiyal SpA aynı hastalık mıdır?
3. Radyografik aksiyal SpA ile ankilozan spondilit eş anlamlı olarak kullanılabilir mi?
4. İki taraflı evre 1 ya da tek taraflı evre 2 radyografik sakroiliit olanlar radyografik aksiyal SpA olarak sınıflandırılabilir mi?
5. Radyografik sakroiliiti olmadan omurgada sindesmofitleri olan hastalar nasıl sınıflandırılmalıdır?
6. ASAS aksiyal SpA ve periferik SpA sınıflandırma kriterlerinin Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu SpA sınıflandırma kriterlerine göre üstünlükleri var mıdır?
7. Ankilozan spondilit hastasında psoriasis görülürse tanı, ankilozan spondilit+psoriasis midir yoksa psoriatik artrit/ spondilit mi?

### 8 II. Spondiloartritlerde Klinik Bulgular ve Tanı Prof. Dr. Pamir Atagündüz

1. Bel ağrısı ile poliklinikte değerlendirdiğiniz ve sonunda ankilozan spondilit dediğiniz hastanın ilk muayenesinde, en sık saptadığınız fizik muayene bulgusu nedir? Özellikle önerdiğiniz bir muayene yöntemi var mı?
2. Spondiloartritli hastalarda fizik muayenede entezis noktalarında hassasiyet saptanması, entezit demek için yeterli midir? Ultrason ile entezis noktalarına bakmak da gerekli olur mu?
3. Aksiyal SpA tanısında ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi hangisidir? Direkt pelvis grafisi mi, sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntülemesi mi?
4. Sakroiliak eklem bilgisayarlı tomografisinin aksiyal SpA tanısındaki yeri nedir? Düşük doz bilgisayarlı tomografi nasıl uygulanır, tanıda yeri var mıdır?
5. Aksiyal SpA düşündüğümüz hastanın görüntülemeye sakroiliiti olmadığında, klinik şüpheniz kuvvetli ise spinal manyetik rezonans görüntüleme yapıyor musunuz?
6. Ankilozan spondilit hastalarında kemik dansitesini nasıl ölçelim?

### 11 III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

#### Uzm. Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek, Prof. Dr. Sedat Kiraz

1. Spondiloartritli hastalarda pratikte en çok önerdiğiniz egzersizler nelerdir?
2. Aksiyal SpA'da "Hedefe Yönelik Tedavi" olası mıdır? Olası ise hedef ne olmalıdır?
3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar arasında etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından fark var mıdır?
4. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar omurga ve sakroiliak eklemden yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?
5. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçları aralıklı mı verelim, sürekli mi?
6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan aksiyal SpA hastalarında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir mi?
7. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya biyolojik tedavi ile şikayetleri kontrol altında olan ama akut faz yanıtı yüksek hastalarda ne yapalım, tedaviyi değiştirelim mi?
8. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıtızlık nasıl tanımlanır?

### 18 III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

Prof. Dr. İsmail Sarı

1. Aksiyal SpA tedavisinde glukokortikoidlerin yeri var mıdır?
2. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla tedaviye yanıtı olmayan hastalarda biyolojik tedavi öncesi sulfasalazin kullanıyor musunuz? Hangi hastalarda sulfasalazin, hangi hastalarda direkt biyolojik tedavi?
3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt alınamayan aksiyal SpA hastalarında öncelikli olarak hangi biyolojik tedavi seçilmelidir? İlk biyolojik tedavisine anti-TNF almadan, IL-17 inhibitörü ile başladığınız hastalar oluyor mu? Hangi hastalarda, neden?
4. Biyolojik tedavi seçimi açısından radyografik aksiyal SpA ve non-radyografik aksiyal SpA hastalarında özellikle tercih ettiğiniz bir ajan var mı? Klinik tecrübelerinize göre bu iki antite arasında tedaviye cevapta fark var mı?
5. Biyolojik ajan kullanan SpA'lı hastanın ek olarak günde en az bir doz non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ihtiyacı oluyorsa bu hasta klinik açıdan biyolojik tedaviden fayda görüyor mudur? Tedavi değişikliğine gider misiniz?
6. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisi ile izlediğiniz remisyonadaki hasta anterior üveit ile karşınıza geldi. Göz hastalıklarının lokal tedavisi yeterli midir? Anti-TNF tedaviyi hangi aşamada düşünürsünüz?
7. Aksiyal SpA'da hastalığın ve tedaviye yanıtın izleminde görüntüleme kullanılmalı mıdır?
8. İleri düzeyde omurga tutulumu (bambu kamışı görünümü) olan hastalarda biyolojik tedavi etkinliği nasıldır?

### 26 III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

Prof. Dr. Servet Akar

1. Aksiyal SpA tedavisinde biyolojik ilaçlar ile konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar kombine edilmeli midir?
2. Biyolojikler omurga ve sakroiliak eklemlerde yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?
3. Klinik olarak aktif olmayan bir hastada yeni bir sindesmotit oluşumu varlığında tedavinizi değiştirir misiniz?
4. Evre 4 sakroiliiti olan bir hastada, akut faz yanıtı normal ama inflamatuvar bel ağrısı var ve hasta non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtı yok ise biyolojik tedavi öncesi manyetik rezonans görüntüleme aktif sakroiliiti göstermeye gerek var mıdır?
5. Aksiyal SpA'ya eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda vedolizumab kullanılabilir mi?
6. IL-17 inhibitörü kullanan aksiyal SpA hastasında ön üveit gelişirse tedavi kesilmeli midir?
7. IL-17 inhibitörü tedavisi başlamadan önce inflamatuvar bağırsak hastalığı taraması yapılmalı mıdır?
8. Biyolojik tedaviyi kesme ya da azaltma konusunda nasıl bir yol izliyorsunuz? Biyolojik tedavi ile remisyonadaki bir hastada tedavi aralarını ne kadar süreli bir remisyon sonra açmayı deniyorsunuz? Tamamen kestiğiniz hastalar oluyor mu?

### 33 III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

Prof. Dr. Umut Kalyoncu

1. Psoriasis olan artritli hastalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılabilir mi?
2. Psoriatik artritli hastaların tedavisinde ne zaman konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajan seçilmelidir? İlk seçenek hangisi olmalıdır?
3. Psoriatik artritli olan hastalarda endikasyonu olduğunda, öncelikli olarak seçilecek biyolojik ilaç hangisi olmalıdır?
4. Daktilit ile başvuran ama psoriasis ve sakroiliiti olmayan, non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtı yok, akut faz reaktanları yüksek bir hastada hastalık modifiye edici ajan başlar mısınız?
5. Aksiyal SpA'da endikasyonu olduğunda, sakroiliak ekleme enjeksiyon yaptığınız oluyor mu?
6. Spondiloartritte entezit tedavisinde en çok tercih ettiğiniz biyolojik ajan hangisidir?
7. Aksiyal SpA'da JAKinib tecrübeniz oldu mu? Özellikle hangi hasta profilinde tercih etmemiz gerekir?
8. Bambu kamışı gelişen, spinal mobilitesi ciddi derecede kısıtlı olan hastayı ne zaman cerrahiye gönderebiliriz?



© Prof. Dr. Fatoş Önen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

görünümlerin aksSpA için spesifik olmaması nedeniyle bu görüntüleme yöntemi sınıflandırma kriterleri içerisine alınmamıştır.<sup>[1]</sup>

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

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

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

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

## Kaynaklar

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



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



# I. Spondiloartritlerde Sınıflama

● Dilek Solmaz

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

## 1. Spondiloartritlerin aksiyal ve periferik SpA şeklinde iki sınıfa ayrılmasının yararı var mıdır; yoksa SpA olarak tek bir grup altında değerlendirme daha mı doğrudur?

Spondiloartrit (SpA) konsepti, genellikle aksiyal iskeletin tutulduğu ve ana semptom olarak inflamatuvar bel ağrısının (İBA) ön planda olduğu, ortak özellikler taşıyan bir grup inflamatuvar romatizmal hastalığı tanımlar.<sup>[1]</sup> Hastaların büyük bir bölümünde artrit, entezit, daktilit gibi periferik ya da üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriasis gibi ekstra-artiküler bulgular da bulunmaktadır. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (*The Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS*) tarafından yapılan sınıflandırmaya kadar SpA tek bir başlık altında toplanmıştır. ASAS sırasıyla 2009 ve 2011'de baskın semptomun aksiyal ya da periferik olmasına göre aksiyal SpA (aksSpA) ve periferik SpA (pSpA) sınıflandırmalarını geliştirmiştir.<sup>[2,3]</sup> pSpA sınıflandırmasında, hastaların aktif İBA'nın olmaması gerekmektedir. Ancak hastalık seyrinde, semptomlarda değişiklikler ve örtüşmeler görülebilir.<sup>[4]</sup> AksSpA hastalarının %25-51 gibi değişen oranlardaki kısmında periferik bulgular (entezit, daktilit ve artrit) ortaya çıkar.<sup>[5]</sup> pSpA grubundaki hastaların özellikleri çoğunlukla psoriatik artrit (PsA) de örtüşmekte ve psoriasis dışı pSpA ile ilgili oldukça kısıtlı veri bulunmaktadır. ASAS PerSpA çalışmasının Post-hoc analizi sonuçları pür pSpA sıklığının PsA'dan daha az olduğunu göstermektedir. Yine bu çalışmada, bu hasta grubunun PsA ve AksSpA'dan daha fazla hastalık yüküne sahip olmalarına karşın daha az oranda biyolojik tedavi aldıkları bulunmuştur.<sup>[1]</sup> Klinik özellikler açısından bakıldığında ise pSpA hastalarının aksSpA'ya göre daha yaşlı olmaları, daha fazla oranda kadın hasta içermeleri ve daha düşük oranda HLA-B27 doku tipi taşınmaları gibi farklılıkları bulunmaktadır.<sup>[4]</sup> Son durumda pür aksSpA, pür pSpA ve bu iki durumun kombine olduğu hasta grupları tanımlanmıştır.

ASAS Sınıflandırma Kriterleri, çalışmalar dışında rutin pratikte, her ne kadar örtüşen bulguları olsa da önemli

farklılıkları da olan aksSpA ve pSpA hastalarının daha erken dönemde ve doğru tanı almasını ve bu şekilde uygun takip ve tedaviye ulaşmalarını sağlamıştır. Gelecekteki çalışmalar bu konularda yol gösterici olacaktır.

## 2. Non-radyografik aksiyal SpA ve radyografik aksiyal SpA aynı hastalık mıdır?

AksSpA şemsiyesi altında tanımlanan non-radyografik (nr)-aksSpA ve radyografik (r)-aksSpA'nın aynı hastalığın farklı dönemleri mi olduğu yoksa birbirinden farklı iki durumu mu işaret ettiği tartışmalıdır.<sup>[6]</sup> AksSpA için oluşturulan nehir diyagramında;<sup>[7]</sup> seyir sırasında kronik bel ağrısı ile başvuran bazı hastaların spontan olarak gerilediği bazılarının ise nr-aksSpA'ya ve bunların da bir kısmının AS'ye ilerlediği belirtilmiştir. Nr-aksSpA hastalarının r-aksSpA'ya progresyon hızları %2-40 arasında bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Progresyon için risk faktörleri arasında, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, başlangıçtaki sindesmotif varlığı, MRG'de yüksek şiddette enflamasyon ve CRP yüksekliği sayılmaktadır.<sup>[9]</sup> Buna karşın bu iki durum arasında önemli farklılıklar da yer almaktadır: Nr-aksSpA grubunun daha fazla oranda kadın hasta içerdiği, HLA-B27 pozitifliğinin daha düşük, tanıda gecikme süresinin daha uzun olduğu ve daha düşük oranda biyolojik tedavi almakta oldukları bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Ancak bu iki hasta grubu bu farklılıklarına karşın benzer hastalık yükü taşımaktadır.<sup>[11]</sup> Günümüz yaklaşımında daha çok nr-aksSpA ve r-aksSpA'nın aynı hastalığın farklı evrelerini temsil ettiği kabul edilmektedir.<sup>[12-14]</sup>

## 3. Radyografik aksiyal SpA ile ankilozan spondilit eş anlamlı olarak kullanılabilir mi?

Bu isimlendirmeler arasında sınıflandırmalardan kaynaklanan bazı farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 1).<sup>[2,6,9]</sup>

AS sınıflandırması, Modifiye New York (mNY) Kriterleri'ne göre yapılmaktadır. Klinik pratikte AS tanısında da kullanılan bu kriterlere göre; sınıflandırma için, İBA,

omurganın hareket kısıtlılığı ve toraks ekspansiyonunun azalması şeklinde tanımlanan üç klinik kriterden biri ile birlikte bir radyografik kriterin (bilateral evre 2, 3, 4 veya tek taraflı evre 3, 4) olması gerekir. ASAS aksSpA kriterlerinde ise, farklı olarak 45 yaş altında başlayan kronik bel ağrısı şeklinde bir giriş kriteri vardır. Giriş kriterini karşılayan ve mNY kriterlerindeki tanıma uygun radyografik sakroiliit ile birlikte bir veya daha fazla SpA bulgusu taşıyan hastalar r-aksSpA olarak sınıflandırılabilir. Ancak günlük pratikte AS ve r-aksSpA tanımları birbirinin yerine kullanılmaktadır.

#### 4. İki taraflı evre 1 ya da tek taraflı evre 2 radyografik sakroiliit olanlar radyografik aksSpA olarak sınıflandırılabilir mi?

Günümüzdeki ASAS sınıflandırmasına göre r-aksSpA tanımı için, mNY Kriterleri içerisinde yer aldığı şekilde, direkt grafide en az iki taraflı evre 2 veya en az tek taraflı evre 3 sakroiliit varlığı gerekir (Tablo 2). Evre 1 (şüpheli) ve evre 2 (minimal anormallikler) arasındaki değişiklikler net bir şekilde tanımlanmamıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nr-aksSpA, iki taraflı evre 2 ve tek taraflı en az evre 3 sakroiliiti olan hastalar ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.<sup>[15]</sup> Nr-aksSpA ve iki taraflı evre 2 sakroiliiti olan gruplar oldukça benzer özellikler göstermiştir.

#### 5. Radyografik sakroiliiti olmadan omurgada sindesmotifleri olan hastalar nasıl sınıflandırılmalıdır?

Radyografik sakroiliit olmaksızın yani nr-AksSpA'da sindesmotif sıklığı %2-3<sup>[16,17]</sup> oranlarında bildirilmiştir. Sakroiliit olmaksızın omurgada sindesmotif varlığına

ilk akla gelmesi gereken durumlardan birisi PsA'dır. PsA hastalarında aksiyel tutulumda %20-30 oranında sakroiliit olmaksızın atlamalı bir şekilde sindesmotif varlığı görülebilmektedir.<sup>[18]</sup> Özellikle HLA-B27 negatif grupta bu oran daha yüksek olarak saptanmaktadır. Ayırıcı tanıda, özellikle geç başlangıçlı aksSpA ve aksPsA hastalarında, DISH (*Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*) akılda bulundurulmalı ve klinik özellikler gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak, radyografik sakroiliit olmadan sindesmotifi olan hastalar diğer klinik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte SpA ayırıcı tanısında yer alabilecek hastalıklar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

#### 6. ASAS aksiyal SpA ve periferik SpA sınıflandırma kriterlerinin Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu SpA sınıflandırma kriterlerine göre üstünlükleri var mıdır?

Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri doksanlı yılların başında yayınlanmış, SpA'ya genel bir konsept olarak yaklaşan iki kriter setidir (Tablo 3).<sup>[19,20]</sup> Amor kriterleri klinik, genetik ve radyografik komponentlerden oluşmakta ve giriş kriteri içermemektedir. 1990'da yayınlanan bu kriter setinde her değişkenin bir puanı vardır ve toplamda 6 ve üzerinde puan alınması hastanın SpA olarak sınıflandırılması için yeterlidir. 1991'de ise ESSG kriter seti yayınlanmıştır. ESSG Kriterleri, SpA'nın iki dominant özelliğine "inflamatuvar bel ağrısı ve sinovit" odaklanmış ve bunları giriş kriteri olarak tanımlamıştır. Her iki kriter seti de mNY kriterlerinden farklı olarak radyografik kriteri zorunlu tutmaması nedeniyle hastalığın erken tanınmasına olanak sağlamıştır.

**Tablo 1.** AksSpA için ASAS ve AS için mNY sınıflandırma kriterleri<sup>[2,6]</sup>

AksSpA (ASAS)		AS (mNY)
3 aydan uzun süreli <45 yaştan önce başlayan omurga ağrısı		
Radyografik kol	Klinik kol	Klinik özellikler
Görüntüleme sakroiliit + ≥1 SpA özelliği	HLA-B27 pozitifliği + ≥2 SpA özelliği	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 aydan uzun süreli, istirahatle artan egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu</li> <li>• Sagittal ve frontal planlarda lomber omurgada kısıtlılık</li> <li>• Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet normallerine göre kısıtlılık</li> </ul>
Radyografik sakroiliit	SpA özellikleri	Radyografik kriterler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRG'de SpA için uygun aktif enflamasyon</li> <li>• mNY kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İBA</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• İBH</li> <li>• Üveit</li> <li>• Artrit</li> <li>• Daktilit</li> <li>• Entezit</li> <li>• Yüksek CRP</li> <li>• HLA-B27 pozitifliği</li> <li>• SpA için aile öyküsü</li> <li>• NSAİİ ile iyi yanıt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İki taraflı evre 2, 3 veya 4 sakroiliit</li> <li>• Tek taraflı evre 3 veya 4 sakroiliit</li> </ul>

Kesin AS: 1 klinik +1 radyografik kriter

2000'li yıllarda MRG'nin klinik kullanıma girmesi ve mevcut kriterlerin sınırlı sensitivite ve spesifitesi nedeniyle ASAS tarafından geliştirilen yeni sınırlandırmalar oluşturulmuştur.<sup>[2,3]</sup> Bu yeni kriter setlerinin sensitivite ve spesifitesi daha iyi bir performans göstermiştir (Tablo 4).<sup>[21]</sup> ESSG ve AMOR kriterleri MRG eklenmesi ile modifiye edilerek test edildiğinde sensitivitede sınırlı bir iyileşme göstermiştir. ASAS kriterleri, hastaların erken bir şekilde uygun gruplarda tanınmasını sağlamış ve etkin tedaviye ulaşımı kolaylaştırmıştır. ESSG kriterlerinin HLA-B27 eklenmesi ile modifiye edilerek değerlendirilmesi ise olasılıkla spesifitesini artıracak ancak sensitivitesini olumsuz yönde etkileyebilecektir. Benzer durum ASAS kriterleri için de sorun oluşturmaktadır. SpA hastalarında HLA-B27 prevalansının %29-100 gibi değişken bir spektrumda yer alması buna neden olarak gösterilmektedir. Günümüzde ASAS kriterlerinin revizyon ihtiyacı olup olmadığı tartışılmaktadır.<sup>[22]</sup> HLA-B27 prevalansına ek olarak MRG'de tanımlanmış akut değişikliklerin özgüllüğü de sorgulanmaktadır. Sonuçta, ASAS kriterlerinin validasyonu

**Tablo 2.** Modifiye New York kriterlerinde<sup>[6]</sup> tanımlanmış radyografik sakroiliyak eklem değişikliklerinin evrelendirilmesi

Evre	Tanımlama
<b>Evre 0</b>	Normal
<b>Evre 1</b>	Şüpheli değişiklikler
<b>Evre 2</b>	Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
<b>Evre 3</b>	Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: Erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında değişiklik olması (Genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz)
<b>Evre 4</b>	Şiddetli anormallik: Total ankiloz

(Bennett PH, Burch TA: Population Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, pp 456-7)

**Tablo 3.** Spondiloartritler için AMOR ve ESSG kriterleri<sup>[19,20]</sup>

AMOR	ESSG
Gece bel ağrısı	1 İnflamatuvar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitelerde dominant)
Asimetrik oligoartrit	2 + 1 ek özellik
Gluteal ağrı/alterne gluteal ağrı	1/2 • Psoriasis
Daktilit	2 • İBH
Entezit	2 • Artritten 1 ay önce üretrit/servisit/akut diare
Üveit	2 • Alterne gluteal ağrı
Non-gonokoksik üretrit/servisit	1 • Entezopati
Akut diare	1 • Sakroiliit
Psoriasis/balanit/İBH	2
Radyografik sakroiliit	3
HLA-B27 pozitifliği/aile öyküsü	2
NSAİİ'ye iyi yanıt	2
>6 puan	

ve gerekliyse modifiye edilmesi konuları araştırma ajandasına girmiştir.

## 7. Ankilozan spondilit hastasında psoriasis görülürse tanı, ankilozan spondilit+psoriasis midir yoksa psoriatik artritis/spondilit mi?

Bu konudaki en büyük sorun aksiyal PsA (aksPsA) tanımlanmasının net olarak yapılmamış olmasıdır. Literatürden elde ettiğimiz verilerde, kimi çalışmalarda sadece klinik bulgular, kiminde sadece radyografik bulgular, bazı çalışmalarda ise her ikisini de içerecek şekilde hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.<sup>[23-25]</sup> Bu nedenlerden dolayı sonuçlarda farklılıklar olabilmektedir.

AksSpA ile aksPsA arasında benzerlikler olduğu kadar farklılıklar da bulunmaktadır (Tablo 5).<sup>[26]</sup>

AS+ psoriasis ile aksPsA hastaları karşılaştırıldığında; AS+ psoriasis grubundaki hastaların daha genç, daha yüksek oranda HLA-B27 pozitifliğine ve daha fazla erkek oranına; aksPsA hastalarının ise daha yüksek hastalık aktivitesine ve hasarlı eklem sayısına sahip buldukları görülmüştür.<sup>[24]</sup>

**Tablo 4.** AksSpA ve aksPsA hastalarının özellikleri<sup>[26]</sup>

Özellikler	AksSpA	AksPsA
Demografik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha fazla erkek sıklığı</li> <li>• Daha genç başlangıç</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadın erkek dağılımı eşit</li> <li>• Daha geç başlangıç</li> </ul>
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İBA hastaların büyük çoğunluğunda ana semptom</li> <li>• Periferik tutulum %15-30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İBA daha az sıklıkta</li> <li>• Hastaların çoğunluğunda periferik tutulum var</li> <li>• Asemptomatik olabilir</li> </ul>
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simetrik sakroiliit</li> <li>• Simetrik ve marjinal sindesmoitler</li> <li>• Lomber faset eklemlerde füzyon sık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha az şiddetli ve asimetrik sakroiliit</li> <li>• Non-marginal sindesmoit ve paravertebral ossifikasyon</li> <li>• Daha az sindesmoit simetrisi</li> <li>• Servikal sindesmoit sık</li> <li>• Faset eklem füzyonu servikal bölgede sık</li> </ul>
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-B27 pozitifliği sık (%90)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastaların sadece %14-44'ü HLA-B27 pozitif</li> <li>• Çoğunlukla HLA-B08 ve B38 ile ilişkili</li> </ul>
Tedavi Yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAİİ, TNFi ve IL-17 inhibitörü tedaviye yanıt var</li> <li>• IL-23 inhibitörü etkisiz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-17 inhibitörü (secukinumab) etkili (RKÇ)</li> <li>• IL-23 (guselkumab) ve IL-12/23 (ustekinumab) inhibitörü post hoc verilerinde etkinlik var</li> <li>• NSAİİ ve TNFi verisi aksSpA verilerine dayanıyor</li> </ul>

**Tablo 5.** SpA sınıflandırma kriterlerinin performansları<sup>[21]</sup>

Kriter seti	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ESSG	66,7	72
Modifiye ESSG (MRG)	79,1	68,8
AMOR	55,6	86,7
Modifiye AMOR (MRG)	67,5	86,7
ASAS AksSpA+PerSpA	79,5	83,3

Etkili tedavi yolları açısından da aksSpA ve aksPsA arasında farklılıklar vardır. Genetik özelliklerin bu farklara neden olduğu düşünülebilir.

Uygun tanımlama sonrasında daha net olarak konuşmak mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. Ziade N, Rassi J, Elzorkany B, et al. What is peripheral spondyloarthritis? Identifying proportion, phenotype and burden in post hoc analysis of the ASAS-PerSpA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152012.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis* 2019;78:e59]. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open* 2020;6:e001136.
5. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2019;5:e000802.
6. 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.
7. van Vollenhoven RF. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:205-15.
8. Akar S, Solmaz D. Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansması. *J Turk Soc Rheumatol* 2020;12:54-66.
9. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15013.
10. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2015;17:378.
11. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
12. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73-84.
13. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
14. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:110-8.
15. Ciurea A, Kissling S, Bürki K, et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort. *RMD Open* 2022;8:e002067.
16. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 2015;18:736-41.
17. Jeong H, Yoon JY, Park EJ, et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015;18:661-8.
18. Michelena X, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H. Axial Psoriatic Arthritis: A Distinct Clinical Entity in Search of a Definition. *Rheum Dis Clin North Am* 2020;46:327-41.
19. Amor B, Dougados M, Lustrat V, et al. Evaluation des critères des spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Une étude transversale de 2,228 patients [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:85-9.
20. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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.
22. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol* 2016;35:1415-23.
23. Ogdie A, Blachley T, Lakin PR, et al. Evaluation of Clinical Diagnosis of Axial Psoriatic Arthritis (PsA) or Elevated Patient-reported Spine Pain in CorEvitas' PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2022;49:281-90.
24. Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1340-6.
25. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:701-7.
26. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:880-7.



## II. Spondiloartritlerde Klinik Bulgular ve Tanı

© Pamir Atagündüz

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**1. Bel ağrısı ile poliklinikte değerlendirdiğiniz ve sonunda ankilozan spondilit dediğiniz hastanın ilk muayenesinde, en sık saptadığınız fizik muayene bulgusu nedir? Özellikle önerdiğiniz bir muayene yöntemi var mı?**

Ankilozan spondilit (AS) hastalarının %75'inde görülen en erken semptom inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olmaktadır.<sup>[1]</sup> Bu nedenle bel ağrısı ile poliklinikte değerlendirilen hastaların fizik muayenelerinde en sık saptanan bulgu aksiyal tutulumun belirtisi olan sakroiliak eklem (SİE) hassasiyeti ve omurgada anterior fleksiyonda kısıtlanmadır. Ancak bel ağrısının nedeni SİE'nin inflamatuvar, degeneratif, travmatik, enfeksiyöz ya da aşırı yüklenmeye bağlı patolojileri olabilir. Bu nedenle fizik inceleme SİE ve omurganın etkilenimini saptamaya yöneliktir. SİE'nin provakasyon testleri ile eklem bölgesi değerlendirilir. Bu testler kompresyon-, distraksiyon-, posterior sürtünme- Gaenslen- ve Patrick (FABER) testleridir.<sup>[2]</sup>

**Kompresyon Testi:** Hasta yan yatırılır, kalça 45° fleksiyona, dizler 90° fleksiyona alınır. Fizik inceleme sırasında hekim hastanın arkasında yer alır, üst iliak kristadan alttaki iliak kristaya doğru kompresyon uygulanarak SİE bölgesinde ağrının varlığı değerlendirilir.

**Distraksiyon Testi:** Hasta sırtüstü yatırılır. Fizik inceleme sırasında hekim kollarını çaprazlayarak her iki spina iliaka anterior superiordan (SIAS) laterale ve posteriora doğru bastırarak eklemde distraksiyon yaratarak anterior sakroiliak ligamentleri gerer.

**Posterior Sürtünme Testi:** Hasta sırtüstü pozisyonda iken fizik incelemeyi yapan hekim kalça eklemine 90° fleksiyona ve femuru adduksiyona getirir. Ardından femur boyunca aksiyal kuvvet uygulanarak iliak kemik hassasiyeti değerlendirilir.

**Gaenslen Testi:** Hasta sırtüstü pozisyonda iken fizik incelemeyi yapan hekim kendi tarafındaki bacağı muayene masasından aşağı alır, kalça eklemine mümkün olan en fazla

ekstansiyon (hiperekstansiyon) yaptırılır. Diğer bacak kalça ve diz eklemi fizik incelemeyi yapan hekim tarafından tam fleksiyona getirilir. Muayene masasından aşağı alınan taraf SİE bölgesinde ağrı değerlendirilir.

**Patrick FABER Testi:** Hasta sırtüstü pozisyonda iken fizik incelemeyi yapan hekim kendi tarafında yer alan kalça ve diz eklemine fleksiyona getirir ve topuğu karşı taraftaki diz üzerine alır. Böylece kalça eklemine fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyon yaptırılır. Karşı taraf, spina iliaka anterior superiora basarak sabitlenir. Böylece anterior sakroiliak ligamentler ve kalça eklemine baskı uygulanır.

Omurganın öne doğru fleksiyonunun değerlendirilmesinde ise Schoeber testi ve bu testin modifiye formu kullanılmaktadır.

**Schoeber Testi:** Hasta ayakta, her iki ayağı bitişik ve sırtı fizik incelemeyi yapan hekime dönükken her iki SIAS'yi birleştiren varsayımsal çizgi seviyesinin omurga ile kesiştiği nokta beşinci lomber vertebra lokalizasyonudur. Bu nokta işaretlenir ve ardından bu noktanın 10 cm yukarısına ikinci bir işaret konulur. Fizik incelemeyi yapan hekim tarafından hastanın, diz eklemleri sabit kalacak şekilde kalça eklemine kullanarak öne doğru eğilmesi ve vertebral kolonun anterior fleksiyonu sağlanır. İşaretlenen bu iki nokta arasının en az 15 cm olması beklenmektedir. 15 cm'den düşük her ölçüm anterior fleksiyonun kısıtlandığına işaret eder.

**Modifiye Schoeber Testi:** Yukarıdaki hazırlık yapıldıktan sonra lumbosakral bileşkenin altına doğru 5 cm ve yukarısına doğru 10 cm'de olacak şekilde omurga üzerinde iki nokta işaretlenir. Hasta anterior fleksiyonda iken her iki nokta arasındaki mesafe en az 15 cm olmalıdır.<sup>[3]</sup>

**2. SpA'lı hastalarda fizik muayenede entezis noktalarında hassasiyet saptanması, entezit demek için yeterli midir? Ultrason ile entezis noktalarına bakmak da gerekli olur mu?**

SpA hastalarında fizik incelemenin önemli bir ögesi entezit varlığının saptanmasıdır. Ancak yakın zamanda tek

başına fizik incelemenin entezit varlığının saptanmasında yeterli olmadığını göstermiştir. Spadaro ve ark.'ları<sup>[4]</sup> AS'de USG ile fizik incelemede normal olarak değerlendirilen hastaların USG ile entezitlerinin saptandığını, USG ile, tek başına fizik incelemeye göre üç kat daha fazla sıklıkta entezitin belirlenebildiğini ve USG ile elde edilen bilginin SpA hastalarında fizik incelemenin önemli bir tamamlayıcısı olduğunu bildirmişlerdir. Gazel ve ark.'nın<sup>[5]</sup> değerlendirmesinde PsA hastalarının el eklemleri ve tendonları üzerinde fizik inceleme ile hassasiyet ve ultrasonografi (USG) ile yapılan değerlendirme arasında kötü-orta derecede korrelasyon olduğu ve USG'nin fizik incelemeye üstün olduğu bildirilmiştir.

### **3. Aksiyal SpA tanısında ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi hangisidir? Direkt pelvis grafisi mi, sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntülemesi mi?**

AksSpA hastalarının hastalık süresi radyolojik olarak elde edilen veri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Erken dönem aksSpA hastalarında radyografik sakroiliit (direkt grafiler ile saptanan) düşük oranda bulunmaktadır. İBA, akut anterior üveit, HLA-B27 pozitifliği ve SpA için aile öyküsü olan SpA hastalarında SİE radyolojik bulguları bel ağrısının başlangıcını takip eden ilk 10 yıl içerisinde %60 civarındadır.<sup>[6]</sup> Bu nedenle direkt grafiye ulaşımın kolaylığı ve hastalığın süresi göz önünde bulundurularak halen direkt grafiler aksSpA hastalarının radyolojik değerlendirmesinde ilk modalite olarak kullanılmaktadır. Ancak 2015 EULAR önerilerinde de yer aldığı gibi hastalığın erken dönemi ve özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda pelvik radyasyondan kaçınmak amacıyla tanısal değerlendirme içerisinde SİE'nin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tercih edilebilir.<sup>[7]</sup>

### **4. Sakroiliak eklem bilgisayarlı tomografisinin aksiyal SpA tanısındaki yeri nedir? Düşük doz bilgisayarlı tomografi nasıl uygulanır, tanıda yeri var mıdır?**

AksSpA hastalarında direkt grafinin yeterli olmadığı durumlarda SİE'nin yapısal hasarını değerlendirmekte düşük doz bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanılabilirliği yakın zamanda bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Ancak düşük doz BT (DD/BT) uygulamasının SİE değerlendirmesinde bazı güçlükler bulunmaktadır.<sup>[9]</sup> DD/BT'nin 1 mSv radyasyon dozunda tutarlı bir şekilde uygulanabildiği bilinmektedir. Ancak bu doz direkt grafiye benzer bir doz düzeyidir. Bu düşük dozda yapılan görüntüleme kalitesi iyi olmayabilir. Değişik filtreleme yöntemleri kullanılarak daha kaliteli görüntü elde edilebilir. Ancak düşük dozu elde etmek için gerekli filtreleme

yöntemi üzerinde bir uzlaşma bulunmadığından ve literatürde SİE değerlendiren DD/BT çalışmalarında birbirinden farklı görüntüleme dozları kullanıldığından halen SİE'nin DD/BT ile görüntülenmesi konusunda oluşturulmuş bir kılavuz bulunmamaktadır.

### **5. Aksiyal SpA düşündüğümüz hastanın görüntüleme sakroiliiti olmadığına, klinik şüpheli kuvvetli ise spinal manyetik rezonans görüntüleme yapıyor musunuz?**

AksSpA klinik olarak uzman görüşüne göre mevcut ama HLA-B27'nin negatif ve SİE MRG ya da direkt grafilerin negatif olarak saptandığı hastalarda omurganın MRG ile değerlendirilmesi halen herhangi bir kılavuz içerisinde yer almamaktadır. Bunun nedeni SİE MRG de akut inflamatuvar bir değişiklik olarak kemik iliği ödemi (KİÖ) saptanmadığında omurgada aksiyal tutulumu ait KİÖ saptanma olasılığının yaklaşık %8 civarında olmasıdır. Ayrıca omurganın degeneratif problemlerinde de KİÖ görülebilir.<sup>[10]</sup>

### **6. Ankilozan spondilit hastalarında kemik dansitesini nasıl ölçelim?**

Her ne kadar AS hastalığı yeni kemik oluşumu ile karakterize bir hastalık olsa da hastalığın inflamatuvar karakteri aynı zamanda osteoporoz riski ile doğrudan ilişkilidir ve osteoporotik vertebral kırıklar sıklıkla tanı konulmadan dikkatten kaçabilmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte görülen sindesmotitler kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesini etkilemektedir. Bu nedenle yakın zamanda hastalığın hem erken hem de ilerlemiş dönemlerini içeren çalışmalar modalite olarak X-ray absorptiometry (DXA) ve single energy quantitative computed tomography (SE-QCT) arasındaki farkları ortaya koymaya yönelmiştir.<sup>[11]</sup> Hastalığın erken ve daha az yeni kemik oluşumunun bulunduğu dönemlerinde hem DXA hem de SE-QCT osteopeni ve osteoporozu yeterli düzeyde tanımlayabilmektedir. Ancak hastalığın ileri evrelerinde ve özellikle çok sayıda sindesmotitin bulunduğu hastalarda vertebral tarabeküler kemik yoğunluğu ve kortikal kemik yoğunluğu değerlendirmesi SE-QCT ile DXA'dan daha üstündür. DXA ile saptanan değerler genellikle olandan daha yüksek olarak saptanmakta ve DXA ile vertebral trabeküler kemiğin yağlı infiltrasyon ile replase oluşu standart olarak bildirilmemektedir. Bu nedenle AS hastalarında hem erken hem de geç dönemde kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde önerilen yöntem SE-QCT'dir. DXA kullanılacaksa lateral ölçümler yapılarak sadece vertebra cisminin değerlendirilmesi sağlanabilir.

## Kaynaklar

1. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci* 2013;345:431-6.
2. Laslett M, Williams M. The reliability of selected pain provocation tests for sacroiliac joint pathology. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;19:1243-9.
3. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis* 1969;28:584-9.
4. Spadaro A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2080-6.
5. Gazel U, Solmaz D, Ayan G, Ivory C, Karsh J, Aydin SZ. Accuracy of Physical Examination to Detect Synovial and Extra-Synovial Pathologies in Psoriatic Arthritis in Comparison to Ultrasonography 2020;9:2929.
6. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
7. Mandl P, Navarro-Compán 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.
8. Maksymowych WP, Lambert RG. Spondyloarthritis: Low-dose CT for spondyloarthritis - a brilliant new chapter? *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:130-1.
9. Lambert RGW, Hermann KGA, Diekhoff T. Low-dose computed tomography for axial spondyloarthritis: update on use and limitations. *Curr Opin Rheumatol* 2021;33:326-32.
10. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:657-72.
11. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density--what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26:115-20.





### III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

● Ertuğrul Çağrı Bölek, ● Sedat Kiraz

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

#### 1. Spondiloartritli hastalarda pratikte en çok önerdiğiniz egzersizler nelerdir?

Spondiloartritlerin (SpA) optimal tedavisi, farmakolojik ajanların kullanımı ve ilaç dışı yaklaşımların uygun kombinasyonundan oluşmaktadır.<sup>[1]</sup> Öncelikle, bu soruyu hastanın eğitimi ve düzenli egzersizi içeren “farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları” olarak ele almak daha doğru olacaktır. Kronik bir hastalık olan ve yaşam boyu sürebilecek SpA tanısına sahip tüm hastaların hastalık seyri, takibi, komorbidite ve tedavi (etki/yan etki) yönetimi hakkındaki eğitimi oldukça önemlidir. Bu eğitimlerin; hastanın ilaçlara ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerine uyuncunun artırılması yanında yapısal omurga hasarının ilerlemesi üzerine olumsuz etkileri olabilecek sigaranın bırakılması için danışmanlık sağlanarak gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılmasının da önemli adımlar olduğunu hatırlatmakta fayda görüyoruz. Ayrıca bu uzun soluklu süreçte hastaların karşısına çıkması muhtemel depresyonun taranması ve hastaların ihtiyaç duyabileceği psikososyal desteğin sağlanması da bu bağlamda ele alınması gereken diğer konulardır.<sup>[2]</sup>

Benzer şekilde yeni tanı konulan her hasta egzersiz konusunda bilgilendirilmeli ve hastaların egzersiz eğitimi için fizyoterapistle yönlendirilmesi düşünülmelidir. Hastalar ilk olarak duruş/postür eğitimi, hareket açıklığı ve germe egzersizleri hakkında eğitilmelidir. Fizik tedavinin hedeflerinden biri, bağımsız bir egzersiz programı kullanarak hastaların kendi kendine yeterliği konusunda eğitilmesi olduğundan; aktif fizik tedavi müdahaleleri (denetimli egzersiz gibi) pasif fizik tedavi modalitelerinden (masaj, ultrason ve ısı gibi) daha ön planda vurgulanmaktadır.<sup>[3,4]</sup> Mevcut veriler denetimli grup fizyoterapisinin ev tipi bireysel aktivitelerden daha iyi olabileceğini; hatta spa egzersiz tedavisini (hidroterapi) takip eden kombine grup fizyoterapisinin her iki yöntemden de başarılı olacağını desteklemektedir.<sup>[1,5,6]</sup> Akuatik (su bazlı) egzersiz yöntemleri, yapılan çalışmalarda normal egzersizlere kıyasla kısa dönemde önemli farklılıklar

göstermediği ve erişilebilirliğindeki kısıtlılıklar göz önüne alındığında bazı avantajlarına rağmen karada yapılabilen terapiler hala daha ön planda önerilmektedir.<sup>[3,4]</sup> Ancak her koşulda bireysel ev-tipi ya da denetimli grup egzersizlerden herhangi birinin seçilmesinin hiç egzersiz yapılmamasından çok daha iyi olacağı unutulmamalıdır.

Yatarak rehabilitasyona ve fizyoterapiye nadiren ihtiyaç duyulur; bu yöntem genellikle eşlik eden psikososyal sorunları olan hastalara veya yeniden iş entegrasyonu kolaylaştırmak gibi egotropik sorunlar için bir çözüm olabilir.<sup>[7]</sup> Farmakolojik tedavilerde olduğu gibi egzersiz planının da hastanın yaşı, cinsiyeti, tutulumları (aksiyal, periferik, entezal ve eklem dışı bulguların varlığı), hastalık aktivitesi, yapısal hasar bulguları, ağrı durumu, fiziksel kapasitesi ile hastanın yaşam tarzı ve beklentilerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.<sup>[8]</sup> Örneğin; spinal füzyon gibi ileri yapısal hasar bulguları olan veya ilerlemiş spinal osteoporozu olan olgularda spinal manipülasyondan kaçınılması uygun olabilir.<sup>[4]</sup> Farmakolojik ilaç tedavisi ile klinik olarak iyi durumda olan hastaların bile eğitim ve egzersizden hastalık aktivitesi (BASDAI) ve spinal hareket açıklığı açısından fayda görebileceği unutulmamalıdır.<sup>[9-11]</sup>

Egzersizlerle ilgili daha detaylı bilgi ve yapılaş şekillerine ilişkin bazı yol gösterici yazılı ve video/medya materyallerine Türkiye Romatoloji Derneği, Kanada Spondilit Derneği (*Canadian Spondylitis Association*), Amerika Spondilit Derneği (*Spondylitis Association of America*) ve İngiliz Ulusal Ankilozan Spondilit Derneği (*National Ankylosing Spondylitis Society*) gibi organizasyonların web sitelerinden erişilebilir.<sup>[12-14]</sup>

#### 2. Aksiyal SpA’da “Hedefe Yönelik Tedavi” olası mıdır? Olası ise hedef ne olmalıdır?

“Hedefe Yönelik Tedavi (treat to target; T2T)” stratejisi ileride oluşabilecek sakatlık, hasar ve diğer olumsuz sonuçların oluşmasını önlemek için ulaşılmaması gereken ilgili hastalık sonlanım seviyelerini belirlemek ve tedavide bu hedeflere erişmeyi amaçlamak olarak özetlenebilir.

Diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarda bu stratejilerin faydalı olduğu açıkça gösterildiği gibi romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da iyi sonuç verdiği çalışmalarla ortaya konulmuştur.<sup>[15,16]</sup> Aksiyal SpA'da (AksSpA) da T2T stratejisinden bahsedebilmek için öncelikle hastalığın tanımı ve evreleri, AksSpA'nın getirdiği riskler (hastalığın kendisi, fonksiyonel kısıtlılıklar, kardiyovasküler problemler gibi) ile geri çevrilebilir predispoze edici faktörler (sigara, çevresel faktörler, enflamasyon gibi) başlangıç noktası olabilir.<sup>[17]</sup> Bu parametrelerden hareketle üzerinde düşünülmesi gereken bazı noktalar; sigaranın bırakılması, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımı, manyetik rezonans incelemede gösterilen enflamasyonun durumu, düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona ulaşılması, C-reaktif protein (CRP) ve ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) gibi diğer aktivite parametrelerinin kontrolü, yapısal hasar bulgularının gelişmesinin önlenmesi olarak sıralanabilir.<sup>[18]</sup> Tüm bu farklı parametreler, hastalığın kendi içinde heterojenitesine sebep olan farklı hastalık alt grupları ve bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında, bunlar arasından seçilmiş tek bir hedeften bahsetmek zor görünmektedir.

Bu gibi sorulara cevap arayan önemli kılavuzlardan birini kaleme alan Smolen ve ark.'dan<sup>[18]</sup> oluşan uluslararası bir çalışma grubunun -2014 yılında ilkin ve 2017 yılında gözden geçirilmiş revize halini- yayınladıkları önerilere göre en önemli tedavi hedefi, klinik olarak "remisyon" (inaktif hastalık) sağlanması ve bunun ideal bir süre boyunca sürdürülmesi olarak belirtilmiştir.<sup>[19]</sup> Burada bahsedilen remisyon kavramı; kas-iskelet sistemi (artrit, daktilit, entezit, aksiyal hastalık) ve eklem dışı belirtilerin klinik ve laboratuvar kanıtlarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Aynı öneriler, tam remisyonun elde edilemediği durumlarda "düşük ya da minimal hastalık aktivitesi"ni alternatif diğer bir hedef olarak kabul etmektedir. Öte yandan, kılavuz seçilecek tedavi hedefi ve aktivite parametresinin; hastanın tercihleri, yaşam tarzı, komorbiditeler ve kullanılan ilaca göre bireyselleştirilmesini de önemsemektedir.<sup>[20]</sup>

Çalışma grubunun önerilerine göre hem objektif olarak CRP gibi bir laboratuvar parametresini hem de subjektif olarak hasta tarafından bildirilen ölçekleri beraber barındıran "ASDAS inaktif hastalık" tanımı, klinik remisyonun tercih edilen tanımı olarak belirtilmiştir.<sup>[19]</sup> 2017 yılında yapılan son öneri güncellemelerine paralel olarak ASDAS skor aralıkları da inaktif hastalık (<1,3) ve düşük hastalık aktivitesi (1,3-2,1) olacak şekilde güncellenmiştir.<sup>[21]</sup> ASDAS'a benzer diğer bir ölçek olan BASDAI için de CRP ile ölçüğün beraber kullanımı, yalnız başına BASDAI kullanımına kıyasla OASIS SpA kohortunda modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASS) üzerinden

yapılan değerlendirmelerle korelasyonunun daha iyi olduğu raporlandığından kompozit bir diğer parametre olarak alternatif olarak sunulmuştur.<sup>[19,22]</sup> Ancak, yine de klinik araştırmalarda ve ilaç çalışmalarında yaygın olarak kullanılan BASDAI ve ASDAS gibi aktivite ölçeklerinin hastalığa ait tüm aktivite bileşenlerini (örneğin; eklem dışı bulgular ya da görüntüleme) içinde barındırmadığını hatırlamakta fayda vardır. Öneriler arasında bağımsız bir hedef olarak belirtilmeyen görüntüleme verilerinin özellikle hedefe ulaşıp ulaşılmadığından tam emin olunmayan hastalarda kullanılabileceği de bildirilmiştir.<sup>[19,23-26]</sup> Bu noktada yapısal hasarı göstermede etkin olduğu kadar inflamatuvar aktiviteyi tespit etmede altın standart olduğu kabul edilen MRG için görüntülemedeki aktivite ile klinik aktivite arasında bazen uyumsuzluklar bulunabileceğini hatırlatmakta fayda görüyoruz. Ulaşıldıktan sonra remisyonun ideal olarak en az yılda iki kez (6 ayda bir) yapılan değerlendirmelerle sürdürülebilirliğinin görülmesi de ayrıca bir zaman hedefi olarak kabul edilmelidir.<sup>[17]</sup>

Tedavi hedefi için çizilen tüm bu çerçeve içerisinde, kısmi ya da tam remisyon önemli bir tedavi hedefi olup hedeflendiğinde önemli ölçüde başarı sağlasa da, ideal hedef olarak belirlenebilecek bir "hastalık aktivitesi" kavramının tek bir parametreden oluşmayıp klinik özellikler, enflamasyonun objektif belirteçleri, fonksiyonellik, radyografik ilerleme ve hayat kalitesi gibi diğer bir çok değişkeni içinde barındıran daha kompozit bir parametre olması gerektiği unutulmamalıdır.<sup>[20]</sup> SpA için belirtilen T2T stratejisinin kısa dönemde görülen faydaları yanında uzun dönemde radyolojik progresyon, hayat kalitesi ve fiziksel fonksiyonellik gibi parametreler üzerinden uzun dönem faydalarını göstermek için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu klinik hedef belirleme stratejileri yanında, gelecekte multi-omik çalışmalarla hastalığın kompleks doğasının daha fazla anlaşılması, yeni biyobelirteçlerin tespiti ile daha patofizyoloji/mekanizma temelli ve hatta bireyselleştirilmiş yeni objektif tedavi hedeflerinin tespit edilmesi mümkün olabilecektir.

### 3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar arasında etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından fark var mıdır?

Bu soruyu cevaplamaya Kroon ve ark.<sup>[27]</sup> tarafından kaleme alınan aksSpA'da kullanılan klasik ve siklooksijenaz (COX)-2 selektif NSAİİ'lerin plasebo ve birbirleriyle olan etkinlik/güvenilirlik karşılaştırmalarının incelendiği kapsamlı Cochrane derlemesi ve metaanalizindeki verileri ele alarak başlayabiliriz. Yaklaşık 70 çalışmaya ait havuzlanmış hasta verilerinin incelendiği bu araştırmaya göre farklı non-selektif COX inhibitörü NSAİİ sınıfları arasında etkinliği (ağrıdaki VAS skorunda azalma) ve yan etki (yan etkiye

bağlı tedavinin sonlanması) açısından önemli bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır.<sup>[27]</sup> Benzer şekilde fayda görme ve yan etkiler açısından açık bir doz-cevap etkisi saptanmamıştır.<sup>[27]</sup> Sadece indometazin için nörolojik yan etkiler [baş ağrısı ve sersemlik gibi, rölatif risk (RR)=2,34; %95 güven aralığı (GA)=1,32-4,14] ve genel olarak yan etkiler (RR=1,25; %95 GA=1,06-1,48) açısından anlamlı bir yükseklik saptanmış olsa da sensitivite analizlerini etkileyecek kuvvette değildir.<sup>[27]</sup> COX-2 selektif NSAİİ'ler ile klasik NSAİİ'lerin kıyaslandığı 4 çalışmadaki 995 katılımcının verilerine göre etkinlik (vizüel ağrı skalası, BASDAI, hasta global değerlendirmesi, sabah tutukluğu süresi, CRP, ASAS20 ve ASAS kısmi remisyon, BASFI ve BASMI, göğüs ekspansiyonu ve Schoeber testi vb.) ve güvenilirlik (yan etkiler ve yan etkiye bağlı ilacı bırakma gibi veriler üzerinden) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.<sup>[27]</sup> Buna ek olarak, çeşitli hastalar için reçete edilen (sıklıkla RA ve OA, ayrıca alzheimer hastalığı ve kolon polip/adenomu profilaksisi için) NSAİİ'ler hakkında yan etki profillerinin incelendiği farklı bir metaanalizin sonuçlarına göre, Feline ve ark.'nın analizinden farklı olarak vasküler ve üst gastrointestinal etkilerinin incelendiği farklı bir meta-analizde naproksenin daha az vasküler fakat daha fazla gastrointestinal yan etki riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>[27,28]</sup>

İlginç olarak, önceki klasik bilgimizin ve bazı çalışma verilerinin aksine bu derleme sonuçlarına göre başta gastrointestinal yan etkiler olmak üzere advers olay gelişimi açısından COX-2 selektif olan NSAİİ'ler ile konvansiyonel NSAİİ'ler arasında belirgin, istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.<sup>[29-32]</sup> Bunun başlıca iki sebebi olabilir. Bunlardan ilki ve en önemlisi ankilozan spondilit başta olmak üzere AksSpA hastaların çoğu romatoid artrit ve osteoartrit hastalarına kıyasla daha genç ve sağlıklı olmasının çalışma kohortları açısından bir seçim yanlılığı yaratmasıdır ve bu etki biyolojik ilaçları inceleyen çalışmalarda da görülmektedir.<sup>[27,33]</sup> İkinci olarak da bu derlemede iki NSAİİ grubunun yan etki profilini değerlendirecek kadar yeterli uzunlukta bir süre boyunca ilaçların kullanılmamış olabileceğidir.<sup>[27]</sup> Yine de her iki NSAİİ sınıfının da en azından kısa vadede nispeten güvenli bir şekilde etkin olacağını bilerek reçete edilebileceğine dair veriler mevcuttur.<sup>[27]</sup>

Özetle; yüksek ila orta kalitede kanıtlar, hem geleneksel hem de COX-2 NSAİİ'lerin aksSpA tedavisinde etkili olduğunu ve orta ila düşük kalitede kanıtlar, kısa vadede zararların plasebodan farklı olmayabileceğini göstermektedir.<sup>[27]</sup> Özellikle yüksek CRP düzeyleri olan ve (aralıklı, ihtiyaca bağlı kullanımına kıyasla) düzenli kullanan hastalarda NSAİİ'lerin radyografik progresyonu azaltabileceğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak NSAİİ kullanımının radyografik spinal ilerlemeyi azaltabileceğini daha emin

olarak söyleyebilmek ve ilaçlar arasında bu konuda farklılık olup olmadığını ifade edebilmek için daha fazla kanıt gereksinim vardır.

#### **4. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar omurga ve sakroiliak eklemden yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?**

NSAİİ'lerin (özellikle selekoksib) düzenli kullanımında, özellikle yüksek akut faz değerleri olan hastalarda, 2 yıllık takipte mSASS skorları üzerinden ölçülen radyografik hasar progresyonunu iyileştirebildiğine dair kanıtlar mevcuttur.<sup>[34,35]</sup> Yüksek doz ve düşük doz NSAİİ kullanımını karşılaştıran GESPIC kohortuna ait bir çalışmada da benzer takip süresinde mSASS değişimlerinin özellikle AS grubunda yüksek NSAİİ kullanımının (ASAS NSAİİ indeks  $\geq 50$ ) radyografik progresyonu azaltmada etkili olabileceği vurgulanmıştır.<sup>[36]</sup> Ancak daha yakın tarihli, sürekli ve ihtiyaç halinde diklofenak kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir klinik araştırmada yine 2 yıllık takip süresinde yan etki profilleri benzer olsa da sürekli kullanımın, aralıklı kullanıma kıyasla radyolojik progresyonu baskılamada ekstra bir fayda getirmediği bulunmuştur.<sup>[37]</sup> Bu veriler progresyona olan etkinin NSAİİ'ler arasında farklılık gösterebileceği şeklinde yorumlanmakta olup, metaanalizlerde daha nihai karşılaştırma yapılacak kadar kapsamlı progresyon sonlanımı içeren çalışma henüz bulunmamaktadır.<sup>[1,27]</sup>

#### **5. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçları aralıklı mı verelim sürekli mi?**

NSAİİ'ler aralıklı olarak alevlenmelerde dönemler halinde verilebileceği gibi sürekli olarak da kullanılabilirler. Özellikle kronik olarak uygulandığında, NSAİİ'lerin potansiyel yan etkilerine önem verilmelidir. Ayrıca, özellikle nispeten genç hastalarda NSAİİ'lerin uzun vadeli güvenliği konusunda çok fazla tartışma olsa da uzun süreli NSAİİ kullanımının olası riskleri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle NSAİİ'ler yalnızca hastalar semptomatik ise reçete edilmelidir. Riskleri faydalara karşı sürekli olarak tartarak, tolere edilen maksimum dozda tedavi önerilmelidir. Bu konuda kılavuz önerisi "bir NSAİİ'nin kesilmesinden veya dozunun azaltılmasından sonra semptomlar tekrarlırsa, sürekli kullanılmasının tavsiye edilmesi yönündedir."<sup>[1]</sup>

Sindesmoft ve yapısal hasar progresyonu için risk faktörleri olan hastalarda (sindesmoft varlığı, yüksek CRP, uzun süredir devam eden hastalık, omurilik iltihabı) sürekli NSAİİ kullanımının faydalı ve yeterli olup olmayacağı konusu ise hala cevapsız bir sorudur.<sup>[1]</sup> Bu konuda en önemli çekince, hastaların asemptomatik olmasına rağmen sürekli olarak NSAİİ'lerle tedavi edilmesinin, omurgada sindesmoftlerin büyümesini önleyebileceğine ilişkin çelişkili verilerdir.

Bir önceki soruda da bahsedilen; selekoksib (günde iki kez 100 ila 200 mg) ile sürekli veya ihtiyaç halinde kullanım ile tedavi edilen 215 hastayı içeren 2005 tarihli bir çalışmada önerilmiştir, sürekli tedavi alanlar iki yılda omurgada daha az radyografik ilerleme göstermiştir.<sup>[34]</sup> Buna karşılık, AS'li 167 hastanın ya sürekli olarak ya da gerektiği gibi diklofenak ile tedavi edildiği başka bir randomize çalışma, sürekli tedavi alan grupta radyografik değişikliğin azaldığına dair iki yılda hiçbir kanıt bulamamıştır.<sup>[37]</sup> Yeni kemik oluşumu ve radyolojik progresyon hakkındaki kısıtlı ve çelişkili veriler nedeniyle ASAS NSAIİ'lerin sürekli ya da aralıklı kullanım kararını radyografik progresyona olabilecek potansiyel faydalı etkilerine bağlamamıştır.<sup>[1]</sup>

Ancak tüm bu uzman görüşlerine rağmen, pratikte hastaların uzun dönem kullanımında karşılaştıkları ve karşılaşmaları muhtemel yan etkiler, NSAIİ kullanımının getirdiği kardiyovasküler risklere dair çekinceler ve hedefe yönelik ajanlara kıyasla alınan suboptimal yanıt nedeniyle semptomatik hastalarda uzun dönem sürekli NSAIİ kullanımına dair çekinceler oluşturmaktadır; kararların bireyselleştirilerek ve risklerin hasta ile tartışılarak alınmasını daha önemli hala getirmektedir.

## **6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan aksiyal SpA hastalarında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir mi?**

Farklı grup NSAIİ sadece aksSpA hastalarında terapötik amaçlı olarak değil, spesifik olmayan kas-iskelet sistemi ağrıları başta olmak üzere bir çok farklı bölgeye ait ağrı şikayetleri için tüm dünyada reçetesiz olarak kullanılabilir. NSAIİ'ler ile ilişkili olan çeşitli üst gastrointestinal komplikasyonların nedenselliği ve patofizyolojisi daha net olarak ortaya konulmuş olmakla birlikte kolit başta olmak üzere alt gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkilerine ait patofizyolojik veriler daha azdır. Kanıtlar arasında NSAIİ kullanımını takiben gelişen yeni kolit olgularının bildirimleri mevcut olduğu gibi bilinen ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısına sahip olgularda kolit alevlenmesi olabileceğine dair veriler de vardır.<sup>[38,39]</sup> Bundan sorumlu olan temel mekanizmanın da üst gastrointestinal sistemde olduğu gibi siklooksijenaz enzimi (COX) inhibisyonu ile normal mukozanın immün regülasyonu ve savunma sisteminde rol oynayan prostaglandinlerin sentezinin etkilenmesi olduğu düşünülmektedir.<sup>[40,41]</sup> Bu ilişki klinisyenleri yaygın olarak özellikle ülseratif kolit başta olmak üzere İBH durumunda NSAIİ yerine sıklıkla daha güvenli olabileceği düşünülen parasetamol kullanımına itmektedir.<sup>[42]</sup>

Öte yandan doğrudan inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda NSAIİ kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini

araştırmayı amaçlayan kanıt düzeyi yüksek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en önemli ikisi selektif COX-2 inhibisyonu nedeniyle potansiyel olarak daha az yan etkisi olabilecek ajanlardan selekoksib ve etorikoksib üzerinedir. Sandborn ve ark.<sup>[43]</sup> yaptığı plasebo kontrollü çalışmada remisyonda ülseratif koliti olan artralji ve non-spesifik artrit gibi öyküleri olan hastaların 14 güne kadar uzanan selekoksib kullanımında plaseboya kıyasla artmış bir kolit relaps riski bulunmamıştır. El Miedany ve ark.<sup>[44]</sup> ülseratif kolit veya Crohn hastalığı mevcut olan, romatizmal hastalıkları nedeniyle romatoloji kliniğine yönlendirilip geleneksel NSAIİ ilaçlara yetersiz yanıt nedeniyle etorikoksib kullanan hastaların incelendiği çift kör plasebo kontrollü bir araştırma dizayn etmişlerdir. Benzer şekilde bu araştırmanın sonuçlarına göre de plaseboya kıyasla etorikoksib kullanımıyla ilişkili artmış bir İBH alevlenmesi riski kaydedilmemiştir.

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında (özellikle çalışmalardaki kullanım süresinin kısalığı da bir kısıtlılık olarak göz önünde bulundurulduğunda) İBH varlığında NSAIİ kullanımının kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte yine de derlemeler, uzman görüşleri ve farklı ülkelere ait uzlaşma raporları bu konuda dikkatli ve kısıtlı kullanım gerektiğini beyan etmektedir. Klinik olarak İBH remisyonda olsa bile, özellikle NSAIİ ilaçların 2 haftadan uzun süren kullanımı potansiyel riskleri nedeniyle zorunlu olmadıkça önerilmemektedir.<sup>[45-49]</sup> Ayrıca, İBH'nin eşlik ettiği veya İBH ile ilişkili olan AksSpA olguları için Anti-TNF ilaçlar başta olmak üzere İBH tedavisi için kullanılan bazı ortak ajanların doğrudan ya da dolaylı olarak AksSpA bulguları üzerinde de tedavi edici özelliği olduğunu hatırlamakta fayda vardır. Böylece, özellikle aktif barsak hastalığının olduğu durumlarda şiddetine göre, İBH'a yönelik planlanacak anti-inflamatuvar tedavinin de sakroiliit başta olmak üzere AksSpA açısından NSAIİ kullanım gereksinimini azaltabileceği hatta ortadan kaldırabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>[50]</sup>

## **7. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya biyolojik tedavi ile şikayetleri kontrol altında olan akut faz yanıtı yüksek hastalarda ne yapalım, tedaviyi değiştirelim mi?**

Güncel literatür bilgimiz eşliğinde bu soruyu doğrudan cevaplayacak bir kanıt henüz sahip değiliz. Ancak OASIS ve GESPIC kohortlarına ait uzun dönem takip verileri yüksek hastalık aktivitesinin (ASDAS) omurgada daha fazla yapısal hasara (mSASSS) yol açtığını desteklemektedir.<sup>[22,51]</sup> Benzer şekilde sigra kullanımı, bazal radyolojik hasar ve yüksek akut faz düzeylerinin erken AksSpA'da spinal progresyonu öngördürebileceğine dair veriler mevcuttur.<sup>[52]</sup> AksSpA için mevcut T2T stratejilerinde amaçlanan

tam ya da kısmi remisyona için karar vermede CRP tek başına yeterli bir parametre değildir. Ayrıca NSAİİ kullanımı çarşmalarda %10 ile %35 arasında değişen oranda AksSpA'da remisyona katkı sağlayabilse de aksiyal yapısal hasar üzerine olan şüpheli faydalı etkilerinin aksine, akut faz cevabı üzerine olan etkisi hedefe yönelik ajanlara kıyasla minimal olabileceği unutulmamalıdır.<sup>[53-57]</sup> Bu hastalarda tedaviyi yoğunlaştırmak ya da tedavi değiştirmeye yönelik doğrudan bir kanıt olmasa da, tedavi altında akut faz reaktanı yüksekliği devam eden hastaların uzun dönemde radyolojik yapısal hasar açısından yüksek riskli olabileceği akıldan tutulmalıdır. Bu grup hastalarda T2T hedefleri dışında da bu yönden dikkatli olmakta ve uzun dönem takiplerde radyolojik aktivite durumunu (MRG) ve yapısal hasar bulgularını da ayrı bir parametre olarak orta-uzun vadeli bir hedef olarak takip etmekte fayda vardır.

## 8. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıtızlık nasıl tanımlanır?

İlk basamak medikal tedavi seçeneği olan NSAİİ'ler yukarıdaki farklı sorular içerisinde de bahsedildiği gibi bir kısım AksSpA hastasında şikayetleri, hastalığı kontrol altına alma ve kısmen radyolojik progresyonun önlenmesi konusunda tek başına yeterli olabilmektedir. Buna rağmen NSAİİ'ler her hastada etkin olmayabilir ya da zaman içerisinde etkisini yitirebilir.

ASAS/EULAR önerileri ve 2016 güncellemelerine göre AksSpA'da biyolojik tedavi başlanmasının konvansiyonel tedavilere (NSAİİ) rağmen süregelen yüksek hastalık aktivitesinin varlığında düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.<sup>[1]</sup> Bu durum kılavuzda; "yükselmiş CRP ve/veya pozitif MRG ve/veya radyografik sakroiliit (infliksımab ve IL-17 inhibitörleri için)", "yeterli dozda toplamda en az 4 hafta süreyle, en az 2 farklı NSAİİ düzenli kullanımına" rağmen "ASDAS  $\geq 2,1$  ya da BASDAI  $\geq 4$  düzeyinde yüksek hastalık aktivitesi" ve bunu destekleyen klinisyenin bu yönde destekleyici görüşünün bulunması olarak tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Klinik çalışmaların bir çoğunda da "NSAİİ'lere yetersiz yanıt" bu tanımlama üzerinden değerlendirilmekle birlikte tanımdaki NSAİİ kullanım süresi farklı önerilerde 3 ay gibi değişiklik gösterebilmektedir.<sup>[58]</sup>

Bu klasik tanıma ek olarak NSAİİ'ler grup olarak benzer etki yelpazesine sahip olmakla birlikte, ilaçlara yanıt bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle ilaca yanıtız denilmeden önce farklı NSAİİ ilaçların yeterli dozda alınmış olduğuna emin olunmalıdır.<sup>[58]</sup> Ayrıca sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan uygulamaların da hastalık aktivitesini

azaltabileceği, ağrı yanıtının iyileştirebileceği ve fiziksel performansı artırabileceği unutulmamalıdır.

AksSpA takibi sırasında etkisizlik dışında da NSAİİ kullanımının olası kısa/uzun dönem (gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler) yan etkileri ve NSAİİ kullanımı için kontrendikasyonlar da ilacın kullanımını kısıtlayabilir. Yeni çıkan bir periferik artiküler tutulum ya da eklem dışı (İBH gibi) tutulumlar da tedavi seçimlerini değişikliğe götürebilir. Tüm bu durumlarda aksiyel kısma ait hastalık için yeterli yanıt alınsa dahi kar-zarar oranı düşünülerek hastanın yaşam tarzı ve beklentileri de göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş değişiklikler yapılması uygun olabilir.

## Kaynaklar

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19-34.
2. Bech B, Prindahl J, van Tubergen A, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:61-8.
3. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:282-98.
4. 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.
5. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002822.
6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
7. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1672-5.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
9. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:1335-42.
10. Lubrano E, D'Angelo S, Spadaro A, Palazzi C, Olivieri I. Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol* 2011;38:1228-30.
11. Dubey SG, Leeder J, Gaffney K. Physical therapy in anti-TNF treated patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1100-1.

12. Exercise for people with AS: Canadian Spondylitis Association; [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://spondylitis.ca/the-latest/videos/medical-information-videos/exercise-for-people-with-as/>.
13. Exercise Spondylitis Association of America [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://spondylitis.org/about-spondylitis/treatment-information/exercise/>.
14. Exercise: National Ankylosing Spondylitis Society (United Kingdom); [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://nass.co.uk/managing-my-as/exercise/>.
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
16. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
17. Dougados M. Treat to target in axial spondyloarthritis: From its concept to its implementation. *J Autoimmun* 2020;110:102398.
18. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6-16.
19. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3-17.
20. Nikiphorou E, Baraliakos X. Treat to Target in Axial Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:519-35.
21. Machado PM, Landewe R, Heijde DV, Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1539-40.
22. 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.
23. 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.
24. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
25. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1278-88.
26. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010;62:3048-58.
27. 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:CD010952.
28. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
29. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
30. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
31. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
32. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-9.
33. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
34. Wanders A, 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.
35. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
36. 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.
37. 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.
38. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-22.
39. Miner PB, Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):1S-4S.
40. Gilat T, Ratan J, Rosen P, Peled Y. Prostaglandins and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1979;76(5 Pt 1):1083.
41. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, et al. Prostaglandins, indomethacin, and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1980;78:193.
42. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035-43.

43. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
44. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-7.
45. Armuzzi A, Felice C, Lubrano E, et al. Multidisciplinary management of patients with coexisting inflammatory bowel disease and spondyloarthritis: A Delphi consensus among Italian experts. *Dig Liver Dis* 2017;49:1298-305.
46. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:822-30.
47. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollon F, Grupo de Trabajo del proyecto P. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:54-62.
48. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1363-74.
49. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor Necrosis Factor-alpha Therapy Associated with Inflammatory Bowel Disease: Three Cases and a Systematic Literature Review. *J Rheumatol* 2017;44:1088-95.
50. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:751-9.
51. 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.
52. 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.
53. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15.
54. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-7.
55. 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.
56. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:536-41.
57. Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? *Joint Bone Spine* 2013;80:563-4.
58. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:6-14.



### III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

İsmail Sarı

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

#### 1. Aksiyal SpA tedavisinde glukokortikoidlerin yeri var mıdır?

Aksiyal spondiloartritte (aksSpA) kortikosteroid (KS) kullanımını oldukça merak edilen ancak üzerinde yeterli çalışmanın yapılmadığı bir konudur. Bununla birlikte nispeten son yıllarda bazı kontrollü çalışmaların yayınlanması KS tedavisinin etkinliğine ilişkin birtakım veriler sağlamıştır. Genel anlamda KS kullanımına ilişkin çalışmalar üç ana başlık halinde toplanabilir. Bunlar oral, intravenöz ve sakroiliak ekleme yönelik uygulamalar şeklinde ayrılabilirler.<sup>[1,2]</sup> Oral tedavi ile ilişkili ilk veri 1950'li yıllara dayanmaktadır: Bagnall ve ark.<sup>[3]</sup> tarafından günlük rutinlerini idame ettiremeyen ve bu nedenle herhangi bir işte çalışamayan 11 erkek ankilozan spondilitli (AS) hastaya önce yükleme dozunda (100 mg oral veya parantral; ortalama 1 veya 1,5 ay süresince) daha sonra hastalık alevlenmelerine göre aynı dozlarda ek tedavi uygulamaları yapılmış ve çalışma 28 ay devam etmiştir. Buna göre 7 hasta (%63) günlük aktiviteleri yerine getirebilme ve işe devamlılık şeklinde tanımlanmış olan yanıt parametresini yerine getirebilmişlerdir.<sup>[3]</sup> Haibel ve ark.<sup>[4]</sup> tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), aktif AS hastaları 20 ve 50 mg oral KS kollarına ve plasebo (PBO) gruplarına ayrılmışlar; 2 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası olan BASDAI'de (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) %50 iyileşme, tedavi kolundaki hastaların sırasıyla %27, %33 ve %8 oranında gözlenmiştir. Buna karşın bu karşılaştırma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Öte yandan BASDAI değerinde numerik azalma olarak bakıldığında, 50 mg KS tedavisi alan hastaların PBO koluna göre anlamlı azalması olduğu tespit edilmiş ve bu durum özellikle başlangıç CRP'si yüksek hastalarda daha belirgin olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada 2 hafta süresince 50 mg dozda alınan prednizolonun etkin olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[4]</sup> Yakın dönemde aktif aksSpA hastalarında yapılmış olan bir başka RKÇ'de hastalar azalan dozlarda prednizolon (n=32) ve PBO (n=33) kollarına ayrılmış; KS tedavisi 60

mg ile başlanıp 5 mg'ye dek azaltılmış ve bu dozda 18 hafta daha devam etmiştir.<sup>[5]</sup> 24. haftadaki değerlendirmede, KS tedavisi kullanan hastaların yaklaşık %40'ında BASDAI50 yanıtına ulaşılmış olup bu oran PBO hastalarında %9 olarak raporlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Yavaş salınımlı KS tedavisinin etkininin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise 5 mg tedavi dozunun 12 haftalık kullanımı ile aktif aksSpA hastalarının yaklaşık yarısında BASDAI50 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>[6]</sup> Parenteral (IV veya IM) KS tedavisinin aksSpA üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, pulse olarak tabir edilen ve  $\geq 250$  mg prednizon eşdeğerinin aktif AS'de etkin olabileceği yönünde çeşitli veriler mevcuttur. Bu konudaki ilk çalışmada Mintz ve ark.<sup>[7]</sup> 5 aktif AS hastasına 1000 mg metil prednizolonun (MP) aktif dönemlerde İV uygulaması şeklinde olmuş, klinik yanıtın günler içerisinde başladığı ve bu etkinin tek doz uygulamada iki hafta kadar sürdüğü ancak ardışık uygulamalarda uzun süreli (3 doz ile yaklaşık 10 ay) etki görülebileceği rapor edilmiştir. Benzer şekilde Ejstrup ve Peters<sup>[8]</sup> 7 aktif AS hastasında 3 gün ardışık olarak 1000'er mg MP uygulaması ile yaptıkları açık çalışmalarında ağrı skorunun 6 hafta; fonksiyonel iyileşmenin ise yaklaşık 6 ay devam ettiğini öne sürmüşlerdir. Peters ve Ejstrup<sup>[9]</sup> yapılan bir RKÇ'de metil prednizolonun 375 mg ve 1000 mg'lik dozları karşılaştırılmış, her iki grup arasında gerek ağrı ve sabah tutukluğu gerekse spinal mobilite ölçümleri arasında fark bulunamamıştır. Öte yandan tedavi başlangıcındaki değerlere göre bakıldığında her iki doz KS uygulamasının yaklaşık 6 ay süreyle bu değişkenler üzerinde olumlu etkide bulunduğu gözlenmiştir.<sup>[9]</sup> Aktif aksSpA olgularında KS tedavisi ile ilişkili bir başka yaklaşım da, sakroiliak ekleme KS uygulamasıdır. Yapılan PBO kontrollü bir RKÇ'de 10 hasta (5 aktif tedavi, 5 PBO) çalışmaya alınmış; birinci ayda KS uygulanan tüm hastalarda iyi yanıt gözlenirken PBO uygulanan sadece 1 hastada yanıt gözlenmiştir. Çalışmada daha sonra PBO hastalarına da KS enjeksiyonu uygulanmış ve sırasıyla 1, 3 ve 6. aydaki yanıt oranları %86, %62 ve %58



bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Bir başka kontrollü çalışmada ise 20 aktif AS hastası eşit oranda KS ve PBO kollarına ayrılmış; körlemesine yapılan KS enjeksiyonunun ikinci aydaki değerlendirmede PBO'ya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Çeşitli açık etiketli çalışmalar sakroiliak ekleme KS uygulaması ile uzun süreli yanıt gözlendiğini ve bu etkinin 6 aya dek uzadığını öne sürmüşlerdir.<sup>[12,13]</sup> Ayrıca kılavuz eşliğinde yapılan uygulamaların etkinliğinin körleme uygulamalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[14]</sup>

AksSpA ile ilişkili tedavi kılavuzlarında oral KS uygulamalarının olası yan etkileri nedeniyle uzun vadede kullanılmamaları, hatta tedavide genel anlamda yeri olmadığı bildirilmiş; gerektiğinde izole sakroiliit semptomlarına yönelik eklem içi enjeksiyonların gündeme gelebileceği belirtilmiştir.<sup>[15,16]</sup>

Sonuç olarak elimizdeki mevcut veriler daha önceki yıllara göre çeşitlenmiş ve kontrollü çalışma sayısı artmıştır. KS tedavilerinin aksSpA semptomları üzerinde etkin olabileceğine yönelik çeşitli veriler mevcuttur. Bununla birlikte şu an için elimizde aksSpA tedavisinde kullanılabilecek çeşitli tedavilerin bulunması nedeniyle KS uygulamaları ilk sıra tedavi seçiminde yer almamalıdır. Ancak tedaviye yanıtız ya da çeşitli komplikasyonlar nedeniyle güncel tedavileri kullanamayan ya da tolere edemeyen hastalarda KS tedavileri gündeme gelebilir. Bununla birlikte uzun süreli ve yüksek doz uygulamalar ile ilişkili çeşitli yan etkilerin gözlenebileceği akıld tutulmalıdır.

## **2. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla tedaviye yanıtız hastalarda biyolojik tedavi öncesi sulfasalazin kullanıyor musunuz? Hangi hastalarda sulfasalazin, hangi hastalarda direkt biyolojik tedavi?**

Sulfasalazin (SSZ), AS tedavisinde en çok denenen temel etkili ilaçtır. SSZ'nin AS'de etkinliğine dair çok sayıda randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlanmış ve bu konu hakkında meta-analizler yapılmıştır. İlk kez 1984'te Amor SSZ'nin AS'de, özellikle periferik artriti olan olgulardaki etkinliğine dair 8 hastadaki gözlemlerinden sonra çeşitli kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>[17]</sup> Dougados ve ark.<sup>[18]</sup> tarafından yapılan ve sadece aksiyal hastalıklı AS olgularının alındığı 60 hastalık bir RKÇ'de SSZ (2 g/gün) ve PBO alan hastalar 6 ay boyunca izlenmişler ve NSAİİ kullanımında azalma ve bel ağrısı skorlarında belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada AS, PsA ve ReA hastaları SSZ 3 gr/g ve PBO kollarına randomize edilmişler; 6 aylık tedavi sonrasında gerek aksiyal ağrı gerekse periferik semptomlarda SSZ alan hastalarda belirgin iyileşme rapor edilmiştir. Yazarlar etki başlangıcının genelde 8 haftada belirgin olduğunu 16. haftada ise maksimum düzeye eriştiğini öne sürmüşlerdir.<sup>[19]</sup>

Zaman içerisinde bu konu hakkındaki verilerin artması beraberinde meta-analiz uygulamalarını gündeme getirmiştir. Yapılan ilk meta-analizde SSZ kullanımının AS'de sabah tutukluğunun süresi, ağrı şiddeti, genel sağlık durumu ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>[20]</sup> Bir başka çalışmada en uzun süreye<sup>[21]</sup> ve en çok hastaya sahip<sup>[22]</sup> kontrollü çalışmalar analiz edilmiş ve SSZ'nin yalnızca periferik artriti olan hasta gruplarında yararlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[23]</sup> Daha sonradan yapılan daha kapsamlı bir meta-analizde 11 çalışma ve 895 hasta (hastalık süresi 3.8- 20 yıl) değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastalar (12 hafta ila 3 yıl süre ile) 2-3 gram/gün dozlarda SSZ kullanmışlardır. Toplu analizde SSZ kullanımının yalnızca sabah tutukluğunun şiddetini (ortalama 1.4 birim; VAS, 0-10) ve ESH'yi (ortalama 4,8 mm/saat) anlamlı oranda azalttığı rapor edilmiştir.<sup>[24]</sup> Buna karşılık fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, entezit, daktilit veya hasta ve hekim global değerlendirmesinde SSZ ve plasebo grupları arasında bir fark gözlenmemiştir. Öte yandan erken hastalık süresine sahip ( $\leq 5$  yıl), objektif enflamasyon bulguları (yüksek ESH) ve periferik tutulumu olan hastaların SSZ tedavisinden yarar görebileceği öne sürülmüştür.<sup>[24]</sup> Bu hipotezi test etmek için yapılan bir RKÇ'de aktif andifferansiyel SpA veya AS tanılı erken hastalık süreli ( $\leq 5$  yıl) hastalar SSZ 2 gr/gün ve PBO kollarına randomize edilmişler ve 24 hafta sonunda değerlendirilmişlerdir. Bu grubun yaklaşık yarısında periferik artrit öyküsü de mevcuttur. Altıncı aydaki BASDAI değişimi arasında gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.<sup>[25]</sup> Bununla birlikte periferik artriti olmayan hastalar analizden çıkarıldığında SSZ alan hastalarda bel ağrısında anlamlı azalma olduğu not edilmiştir. Bir diğer önemli bulgu 3. ayda SSZ alan hastalardaki NSAİİ skorunun almayanlara göre anlamlı olarak az olmasıdır.<sup>[25]</sup>

Kontrollü çalışmalar haricinde güncel yaşam verileri de tedavi ve sonlanım hakkında önemli ipuçları vermektedir. Norveç'li hastalarda gerçekleştirilen NOR-DMARD çalışmasında daha önceden DMARD kullanmamış aksSpA hastaları değerlendirilmiş ve bu hastaların yaklaşık üçte biri sonrasında biyolojik tedaviye geçiş yapmışlardır. Genel anlamda bakıldığında 3 yıllık ilaçta sağkalım %16 olarak bulunmuş (biyolojik tedavi grubunda %57) ve başlangıçta periferik artriti olan hastalarda artrit öyküsü bulunmayan hastalara göre daha uzun sağkalım rapor edilmiştir. Etkinlik bakımından değerlendirildiğinde 3 aylık kullanımla BASDAI50, ASAS20 ve 40 yanıtları sırasıyla %27, %36 ve %21 bulunmuş; periferik artrit öyküsü olan ve olmayan gruplarda farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada SSZ kullanımı sonraki biyolojik tedavi yanıtlarını ve ilaçta kalımı etkilememiştir. Sonuç olarak

bu çalışmada aksiyal semptomlar üzerine hafif düzeyde bir etki rapor edilmiştir.<sup>[26]</sup>

Biyolojik tedavilerin aksSpA hastalarındaki etkinliği çeşitli kontrollü çalışmalarca test edilmiştir. Song ve ark.<sup>[27]</sup> yapılan 48 haftalık ESTHER çalışmasında SSZ ve etanersept karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya erken aktif aksSpA hastaları (hastalık süresi <5 yıl) alınmış olup olguların yaklaşık olarak yarısı nr-aksSpA grubundadır. Bu çalışmada beklenildiği üzere etkinlik parametreleri etanersept grubunda SSZ'e göre belirgin üstünlük sağlamıştır. Bununla birlikte SSZ alan hastaların yaklaşık %30 ve %20'sinde ASAS40 ve kısmi remisyon tespit edilmiştir (Etanersept grubunda sırasıyla %70 ve %50). Klinik entezit skorları her iki ilaç grubunda başlangıca göre belirgin azalmış ancak gruplar arasında fark gözlenmemiştir.<sup>[27]</sup> Bu çalışmanın devamı niteliğindeki bir yıllık uzatma çalışmasında remisyona giren hastaların tedavileri kesilmiş ve her iki grupta da hastaların %75'inde alevlenme gözlenmiştir.<sup>[28]</sup>

Son olarak, SSZ'nin ACR 2019 ve EULAR 2022 tedavi kılavuzlarındaki durumuna bakıldığında; her iki kılavuzda da aksiyal hastalıkta önerilmediği; ön planda periferik artriti olan hastalarda kullanılmasının tavsiye edildiği görülmektedir.<sup>[16,29]</sup>

Sonuç olarak, SSZ kullanımı özelinde bakıldığında bu ilacın aksSpA'daki etkinliğine yönelik halen daha yeni çalışma tasarımlarına ihtiyaç duyulmakta. Şu an için güncel, kabul edilen görüş SSZ'nin aksiyal semptomlar üzerine çok fazla etkisinin olmadığı yönünde ancak önceki veriler ve yakın dönemde yapılmış iki kontrollü çalışma göz önüne alındığında bu ilacın bazı spesifik hasta gruplarında kullanımının uygun olabileceği görüşü de mevcuttur.

Bu açıdan bakıldığında kısa hastalık süresine sahip (<5 yıl), akut fazları yüksek veya periferik artritis öyküsü bulunan aksiyal hastalıkta da SSZ'nin kullanılabilmesi gündeme gelebilir. Bu durum özellikle biyolojik tedavilere ulaşımı olmayan, ya da bu ilaçlara kontrendikasyonu olan (tekrarlayan kronik enfeksiyonlar, yüksek riskli enfeksiyon durumu veya tüberküloz gibi) veya kullanmak istemeyen hastalarda düşünülebilir.

### 3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt alınamayan aksiyal SpA hastalarında öncelikli olarak hangi biyolojik tedavi seçilmelidir? İlk biyolojik tedavisine anti-TNF almadan, IL-17 inhibitörü ile başladığınız hastalar oluyor mu? Hangi hastalarda, neden?

AksSpA tedavisinde anti-TNF ilaçlardan sonra kullanıma giren İL-17 hedefleyici ilaçlar bu hastalıktaki karşılanmamış tedavi ihtiyacına yönelik önemli bir çözüm oluşturmuştur. Gittikçe artan sayıda kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre bu tedavilerin anti-TNF ilaçlarla benzer etkinlikte olduğu görülmüştür (Tablo 1 ve 2).

Bu açıdan son yayınlanan EULAR aksSpA tedavi kılavuzu NSAİİ ile kontrol altına alınamayan (veya kullanamayan) hastalarda her iki biyolojik tedavi grubunun da ilk sıra tedavi olarak başlanabileceğini bildirmiştir.<sup>[29]</sup> Bununla birlikte hastalarda aktif inflamatuvar barsak hastalığı ve tekrarlayan üveit varlığında anti-TNF; belirgin psöriyazis varlığında İL-17 inhibitörlerinin (İL-17i) ilk planda seçilmesi tavsiye edilmiştir [29]. Ayrıca ACR/SPARTAN tedavi kılavuzu önerilerinde anti-TNF tedavilere primer yanıtı olmayan hastaların İL-17 inhibitörleri ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.<sup>[16]</sup>

**Tablo 1.** Ankilozan spondilit ve nr-aksSpA'da biyolojik tedavilerin plasebo karşılaştırmalı etkinlik verileri<sup>[30]</sup>

Sonlanım	Hastalık	Molekül	Çalışma adı	Hasta sayısı	Süre/ hafta	Tedavi yanıtı (%)	Plasebo yanıtı (%)
ASAS20	Ankilozan Spondilit	Adalimumab	ATLAS <sup>[31]</sup>	315	12	58,2	20,6
		Sertolizumab	RAPID-axSpA <sup>[32]</sup>	122	24	67,7	33,3
		Etanersept	Davis et al. <sup>[33]</sup>	277	24	57,0	22
		Golimumab	GO-RAISE <sup>[34]</sup>	216	14	58,2	20,6
		İnfliksımab	ASSERT <sup>[35]</sup>	279	24	61,2	19,2
ASAS40	Ankilozan Spondilit	Adalimumab	ATLAS <sup>[31]</sup>	315	12	39,4	13,1
		Sertolizumab	RAPID-axSpA <sup>[32]</sup>	122	24	47,7	15,8
		Etanersept	SPINE <sup>[36]</sup>	82	12	44,7	25,6
		Golimumab	GO-RAISE <sup>[34]</sup>	24	54,3	15,4	15,4
		İnfliksımab	ASSERT <sup>[35]</sup>	279	24	47,0	12,0
ASAS20	Non-radyografik aksSpA	Adalimumab	ABILITY-1 <sup>[37]</sup>	185	12	51,6	30,9
		Sertolizumab	RAPID-axSpA <sup>[32]</sup>	96	24	65,2	24,0
		Etanersept	EMBARK <sup>[38]</sup>	215	12	52,4	36,1
		Golimumab	GO-AHEAD <sup>[39]</sup>	198	16	71,1	40,0
ASAS40	Non-radyografik aksSpA	Adalimumab	ABILITY-1 <sup>[37]</sup>	185	12	36,3	14,9
		Sertolizumab	RAPID-axSpA <sup>[32]</sup>	96	24	56,5	14,0
		Etanersept	EMBARK <sup>[38]</sup>	215	12	33,3	14,8
		Golimumab	GO-AHEAD	198	16	56,7	23,0

ASAS20: Assessment in SpondyloArthritis International Society yanıt kriteri 20, ASAS40: Assessment in SpondyloArthritis International Society yanıt kriteri 40, aksSpA: Aksiyal spondiloartrit

**Tablo 2.** İL-17 tedavilerinin AS ve nr-aksSpA'da etkinlik verileri

		Sekukinumab, Measure 1 çalışması, 16. Hafta [40]			İkzekizumab, Coast V çalışması, 16. hafta [41]			
		SEK75	SEK150	PBO	İKZ, 2hf	İKZ, 4hf	ADA	PBO
AS	ASAS20	60	61	29	69	64	61	41
	ASAS40	42	33	13	52	48	36	19
	ASASPR	15	16	3	15	15	15	8
SEK150 YD-		Sekukinumab, Prevent çalışması, 16. Hafta			İkzekizumab, Coast X çalışması, 16. Hafta			
		SEK150 YD+	PBO	İKZ, 2hf	İKZ, 4hf	PBO		
Nr-aksSpA	ASAS40	41	42	29	40	35	19	

ASAS20: Assessment in SpondyloArthritis international Society yanıt kriteri 20, ASAS40: Assessment in SpondyloArthritis international Society yanıt kriteri 40, ASASPR: Assessment in SpondyloArthritis international Society kısmi remisyon yanıt kriteri, İKZ: İkzekizumab, PBO: Plasebo, SEK: Sekukinumab, YD: Yükleme dozu

Sonuç olarak, biyolojik naif hastalarda İL17 hedefleyici tedavi veya anti-TNF grubu ilaçların hangisinin ilk planda başlanacağı hekim ve hasta ortak kararının yanı sıra tedavi yanıtızlığının tipi, altta yatan ko-morbiditeleri ve geri ödeme kurumlarınca belirlenen kurallar çerçevesinde şekillenecektir.

#### 4. Biyolojik tedavi seçimi açısından radyografik aksiyal SpA ve nonradyografik aksiyal SpA hastalarında özellikle tercih ettiğiniz bir ajan var mı? Klinik tecrübelerinize göre bu iki antite arasında tedaviye cevapta fark var mı?

AksSpA içerisinde yer alan r-aksSpA (AS) ve nr-aksSpA bazı temel klinik farklılıklar gösterir. Buna örnek verecek olursak, nr-aksSpA hastalarında kadın-erkek dağılım oranı benzer olmasına karşın AS'de bu oran erkekler lehinedir. Öte yandan CRP yüksekliği ve üveit gibi bulgulara AS'de nr-aksSpA hastalarına göre daha sık rastlanılır.<sup>[42]</sup> NSAİİ tedavisi açısından bakıldığında bu konu hakkında iki adet kontrollü çalışma dikkati çekmektedir.<sup>[43,44]</sup> Sieper ve ark.<sup>[44]</sup> tarafından 2016 yılında yapılan INFAST çalışmasında hastalık süresi 3 yıl ve altında olan ve NSAİİ naif veya yeterli kullanmamış, klinik ve MRG olarak aktif aksSpA hastaları değerlendirilmiş ve 28. hafta değerlendirmesinde naproksen alan hastalarda AS (%33) ve nr-aksSpA (%38) grupları arasında ASAS-PR remisyon oranları eşit bulunmuştur. Bir diğer kontrollü çalışmada, biyolojik tedavi kullanmamış hastalar AS ve nr-aksSpA gruplarına randomize edilmiş ve gerek 1. hafta (ASAS40: %24 vs. %24; ASAS-PR: %12 vs. %8, sırasıyla) gerekse 4. haftadaki (ASAS40: %40 vs. %30; ASAS-PR: %18 vs. %14, sırasıyla) etkinlik yanıt oranları gruplar arasında değişiklik göstermemiştir.<sup>[43]</sup> Bu bulgular yaklaşık 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de benzer şekilde raporlanmıştır.<sup>[42]</sup> Biyolojik tedavi kullanımı açısından bakıldığında kontrollü çalışmalarda her iki grup aksSpA hastalığında tedavi yanıtları gruplar arasında benzer görünmektedir (Tablo 1 ve 2). Güncel yaşam verileri açısından bakıldığında İngiliz, İsviçre ve

DANBIO verilerinde AS ve nr-aksSpA hastalarında benzer etkinlik verileri ortaya konmuştur.<sup>[45-47]</sup> Dahası sistematik derlemelerde de her iki grubun biyolojik tedavilere benzer oranlarda yanıt verdiği gösterilmiştir.<sup>[42]</sup> Bununla birlikte çoğu çalışmada nr-aksSpA hastalarında akut faz yanıtı artışı ve MRG ile aktif enflamasyonun gösterilmesi şartının olduğu akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak, her iki aksSpA grubu da gerek NSAİİ gerekse biyolojik tedavilere benzer oranlarda yanıt vermektedir.

#### 5. Biyolojik ajan kullanan SpA'lı hastanın ek olarak günde en az bir doz non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ihtiyacı oluyorsa bu hasta klinik açıdan biyolojik tedaviden fayda görüyor mudur? Tedavi değişikliğine gider misiniz?

Romatoid artrit aksine aksSpA hastalığı için tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Tam doz NSAİİ tedavisi ile hastaların yaklaşık olarak %70 kadarı gerek kısa gerekse uzun vadede inaktif hastalık durumuna erişebilmektedir. Bununla birlikte yaklaşık olarak %30 hasta NSAİİ kullanımına karşın aktif olabilmekte veya bu ilaçları tolere edemedikleri için anti-TNF (etanersept, infliksimab, adalimumab, goliumab ve sertolizumab) veya anti-İL-17 (sekukinumab ve ikzekizumab) tedavilerine geçmektedirler. Biyolojik tedaviyle birlikte NSAİİ kullanımı konusunda yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak INFAST çalışmasında naproksen ve infliksimab tedavisinin sürekli kullanımı tek başına naproksene göre daha fazla yanıt oranına sahiptir (6. ayda ASAS kısmi remisyon oranları sırasıyla %62 vs. %35).<sup>[48]</sup> Bir gözlemsel çalışmada, biyolojik tedavi alan ve hastalık aktivitesi stabil seyreden hastalar geriye dönük incelenmiş ve hastaların yaklaşık %70'inin NSAİİ kullandıkları raporlanmıştır.<sup>[49]</sup> Yapılan çalışmalarda bir biyolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda diğer biyolojik ilaçlarla sonraki tedavilere yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>[50,51]</sup> Sonuç olarak, bu hastalık grubunun erken yaşta başladığı düşünülür ve biyolojik yanıtızsız hastalarda sonraki tedavilerin daha az etki edeceği öngörülürse aksSpA hastalığında

belirgin bir karşılanmamış tedavi ihtiyacı olmaktadır. Bu nedenle biyolojik tedavi ile alevlenme gösteren ve NSAİİ almayan hastaların gerektiğinde düşük hastalık aktivitesini korumak için uzun süreli NSAİİ kullanması uygun olabilir. Bununla birlikte hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve yan etkiler açısından risk analizi yapılmalıdır.

## **6. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisi ile izlediğiniz remisyonadaki hasta anterior üveit ile karşınıza geldi. Göz hastalıklarının lokal tedavisi yeterli midir? Anti-TNF tedaviyi hangi aşamada düşünürsünüz?**

AksSpA hastalığı sistemik doğası nedeniyle çeşitli omurga dışı tutulumlarla seyredabilmektedir. Bunlar içerisinde en sık karşımıza çıkan akut anterior üveittir (AAU). Bazı serilerde hastaların yaklaşık olarak üçte birinde AAU bildirilmektedir. AAU, AS hastalarında nr-aksSpA olgularına göre daha sık gözlenir (%23 vs. %16).<sup>[52]</sup> HLA-B27 ile güçlü ilişki gösterir (%90); bu nedenle de HLA-B27 negatif olgularda daha az bildirilmiştir (%10). Genellikle tek taraflı olur ancak her zaman aynı göz tutulmayabilir. Klinik olarak gözde ağrı, kızarıklık, sulanma ve fotofobi gözlenir. Tedavi edilmeyen ve tekrar eden olgularda sineşi denilen yapışıklıklar ortaya çıkabilir. AS ve reaktif artritte genelde sekelsiz iyileşir ancak psoriatik artrit ve enteropatik artrit olgularında üveit kronikleşmeye, bilateral olmaya ve arka kamara tutulumuna meyleder.<sup>[53,54]</sup> AksSpA' da AAU tedavisine yönelik yeterli çalışma yoktur. Bu açıdan gerek tanımlama gerekse tedavi algoritmaları net değildir.<sup>[55]</sup> Bu konudaki en önemli eksiklerden birisi AAU'nun şiddeti ve hasarı konusundaki tanımlama eksiklikleridir. Bu durum sadece romatolojide değil oftalmoloji pratiğinde de çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Genel anlamda NSAİİ veya biyolojik tedavi kullanan ve aksiyal semptomları stabil seyreden bir hastada üveit ortaya çıkması tedavi değişimi anlamına gelmemelidir. AAU genellikle kendini sınırlayan ve topikal kortikosteroid tedavileri ile kontrol altına alınabilen bir durumdur. Bununla birlikte sık AAU atağı geçirmek (yılda 3 ve daha fazla), 6 ila 8 hafta süresince uzun etkili topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermemek, kronik seyir (3 ay ve daha fazla sürmesi) veya gerek hastalık ilişkili (görmeyi tehdit eden makula tutulumu veya sineşiler) gerekse kullanılan ilaçlara ilişkin sistemik yan etkilerin ortaya çıkması tedavi yaklaşımı değişimine işaret etmektedir.<sup>[55-57]</sup> Bu gibi durumlarda ilk planda konvansiyonel DMARD kullanımları denenebilir. Bu konuda yeterli olmasa da SSZ ve MTX tedavileri ile ilişkili bazı çalışmalar mevcuttur.<sup>[58,59]</sup> Konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan dirençli hastalarda ise monoklonal TNFi tedavileri gündeme gelebilir.<sup>[16,29]</sup> Sonuç olarak, yukarıdaki

koşulları sağlamayan ve diğer açılardan stabil seyreden hastalarda tedavi değişikliğine başvurulmaması önemlidir.

## **7. Aksiyal SpA'da hastalığın ve tedaviye yanıtın izleminde görüntüleme kullanılmalı mıdır?**

Gerek hastalığın tipini belirleme gerekse hastalık yaygınlığı ve şiddetini değerlendirmede görüntüleme yöntemleri, aksSpA değerlendirmesinin temel öğelerinden birini oluşturmaktadır. Bu açıdan konvansiyonel grafiler ve MRG ile sakroiliak eklem ve omurga değerlendirilmeleri yapılabilmektedir. Görüntülemenin hastalık ve tedavi izlemine yönelik kılavuz önerileri birbirleri arasında tutarlılık göstermemektedir. EULAR'a göre başlangıçta non-radyografik sakroiliak eklemleri olan hastaların takipte AS'ye ilerleyip ilerlemediklerinin değerlendirmesi açısından pelvis grafisi tekrarı yapılabilir. Bu konuda ACR herhangi bir öneride bulunmamıştır. Omurga değişiklikleri açısından spinal grafi takibinin EULAR'da kullanılabileceği; bununla birlikte ACR'de ise izleme gerek olmadığı görüşü mevcuttur. Her iki kılavuz da direkt grafilerin tedavi takibinde kullanımını önermemektedir.<sup>[15,16]</sup> Öte yandan direkt grafiler konusunda önemli bir konu göz ardı edilmemelidir. Bu da aksSpA hastalığının nispeten yavaş seyirli bir süreç izlemesi ve gerek sakroiliak gerekse omurga değişikliklerinin takibinin en az iki yıllık bir süreç gerektirmesidir. Bu nedenle konvansiyonel grafiler 2 yıldan önce tekrarlanmamalıdır.<sup>[60]</sup> Sakroiliak eklemlerdeki MRG bulguları EULAR'ye göre hastalık aktivitesini belirlemede; ACR'ye göre ise hastalık aktivitesine karar verilemediği durumlarda kliniğe yardımcı olabilmektedir.<sup>[15,16]</sup> Spinal MRG görüntülemesi de hastalık aktivitesine karar verilemediği ve tedavi değişikliğine ihtiyaç duyulan durumlarda kullanılabilir.<sup>[15,16]</sup> Sonuç olarak, direkt grafiler hastalık yaygınlığını değerlendirmede, uzun vadede progresyonu izlemede faydalı olabilir; bununla birlikte MRG görüntülemeleri hastalık aktivitesine karar verilemediği ve tedavi kararı gereksinimi olan durumlarda kullanılabilir.

## **8. İleri düzeyde omurga tutulumu (bambu kamışı görünümü) olan hastalarda biyolojik tedavi etkinliği nasıldır?**

Bambu kamışı denilen radyografik görünüm aksSpA'da görülen en uç omurga tutulum örneği olup genellikle uzun seyirli hastalıkla ilişkilidir. Bir seride yaklaşık olarak 15 yıl takip edilen hastaların %18'inde bambu kamışı görünümünün geliştiği bildirilmiştir.<sup>[61]</sup> İleri derecedeki omurga tutulumunun biyolojik tedavilere yanıtı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni kontrollü çalışmaların tasarımı esnasında bu tip tutulumu olan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

Bununla birlikte bazı çalışmaların alt grup analizleri ve retrospektif kohort çalışmalarından bazı veriler elde edilmek mümkündür. Büyük sayıda hasta verisi içeren ve açık etiketli tasarıma sahip RHAPSODY çalışmasında adalimumab tedavisi alan ve ileri düzeyde spinal tutulumu olan 41 hasta daha düşük düzeyde tutulumu olan hastalarla karşılaştırılmış ve tedavinin 12. haftasındaki ASAS40 yanıt oranları birbirleriyle benzer bulunmuştur (her iki grupta %54).<sup>[62]</sup> Bir başka adalimumab çalışması olan ATLAS'ın alt grup analizinde total omurga füzyonu olan 11 hasta plasebo ve adalimumab gruplarına randomize edilmişler ve 12. haftada plasebo kolundaki hiçbir hasta ASAS40 yanıtına ulaşmazken aktif ilaç tedavisi alanların yaklaşık üçte biri ASAS40 yanıt koşullarını sağlamıştır.<sup>[63]</sup> İnfliksimumab tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir güncel yaşam verisinde bambu kamışı görünümü olan 11 hasta herhangi bir spinal tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırılmış ve 1 yıllık tedavi sonunda her iki grupta benzer ASAS40 yanıt oranları olduğu rapor edilmiştir (%73 vs. %93 sırasıyla).<sup>[64]</sup>

Sonuç olarak, ileri derecede omurga hasarı olan hastalar omurga hasarı olmayan hastalarla benzer biyolojik yanıt oranlarına sahiptir. Bambu kamışı omurgaları olsa da, hastalığı aktif olarak devam eden hastaların mutlaka uygun tedaviyi alması gerekir. Bununla birlikte bu hastalarda ileri derecede fonksiyonel kısıtlılığın olduğu ve ASAS kısmi remisyon gibi içerisinde fonksiyonel ölçümlerin bulunduğu değerlendirmelerin gerçek yanıt oranlarını yansıtmayacağı akıldaki tutulmalıdır.

## Kaynaklar

- Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4463-75.
- Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:416-30.
- Bagnall AW, Traynor JA, McIntosh HW. The management of Marie-Strumpell spondylitis with special reference to long-term cortisone therapy. *Can Med Assoc J* 1953;68:587-91.
- 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.
- Mishra D, Dhir V, Naidu G, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1932-41.
- Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3717-24.
- Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jimenez FJ, Gutierrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1981;24:734-6.
- Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull* 1985;32:231-3.
- Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
- Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
- 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.
- Bollow M, Braun J, Taupitz M, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:512-21.
- Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-64.
- Gunaydin I, Pereira PL, Daikeler T, et al. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:424-8.
- 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.
- 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.
- Amor B, Kahan A, Dougados M, Delrieu F. Sulfasalazine and ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1984;101:878.
- Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:911-4.
- Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:1482-6.
- Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulfasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32:729-33.
- Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.

24. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
25. 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.
26. Fagerli KM, van der Heijde D, Heiberg MS, et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1087-94.
27. 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.
28. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1212-1215.
29. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19-34.
30. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, Leandro M, Sengupta R, Machado PM. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:641-52.
31. 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.
32. 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.
33. Davis JC, 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.
34. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
35. 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.
36. Dougados M, Braun J, Szanto S, 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.
37. 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.
38. 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 Rheum* 2014;66:2091-102.
39. 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 Rheum* 2015;67:2702-12.
40. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
41. 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.
42. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
43. Baraliakos X, Kiltz 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.
44. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1946-53.
45. Michelena X, Zhao SS, Dubash S, Dean LE, Jones GT, Marzo-Ortega H. Similar biologic drug response regardless of radiographic status in axial spondyloarthritis: data from the British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:5795-800.
46. Glintborg B, Sorensen IJ, Ostergaard M, et al. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol* 2017;44:59-69.
47. 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.
48. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-7.
49. Park JH, Kwon OC, Park MC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with stable ankylosing spondylitis receiving tumor necrosis factor inhibitor: continued vs withdrawn. *Clin Rheumatol* 2020;39:3669-3675.
50. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1149-55.
51. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343-50.

52. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196.
53. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
54. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:349-354.
55. Valenzuela RA, Flores I, Pujol M, et al. Definition of Uveitis Refractory to Treatment: A Systematic Review in the Absence of a Consensus. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30:174-9.
56. Chao YJ, Hung JH, Lin CP, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Noninfectious Acute Anterior Uveitis with or without Human Leukocyte Antigen B27 in Adults - Expert Consensus in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm* 2023:1-8.
57. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785-96-e783.
58. Wakefield D, Clarke D, McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol* 2020;11:608134.
59. Gomez-Gomez A, Loza E, Rosario MP, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8045.
60. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:82.
61. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:766-71.
62. 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.
63. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-21.
64. Cheung PP, Tymms KE, Wilson BJ, Shadbolt B, Brook AS, Dorai Raj AK, Khoo KB. Infliximab in severe active ankylosing spondylitis with spinal ankylosis. *Intern Med J* 2008;38:396-401.



### III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

© Servet Akar

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

#### 1. Aksiyal SpA tedavisinde biyolojik ilaçlar ile konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar kombine edilmeli midir?

Romatoid artritli (RA) hastalarda; biyolojik ilaçlarla [özellikle tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)] birlikte konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçların (csDMARD) özellikle metotreksat (MTX) kullanımının klinik etkinliği artırdığı ve hatta yapısal hasarı azalttığı net bir şekilde gösterilmiştir. Yine RA ve Crohn hastalığında TNFi ile birlikte immünomodülatör kullanımı ile immünojenisitenin azaldığı yönünde bulgular vardır.

Aktif ankilozan spondilitli (AS) hastalarda ancak periferik artrit söz konusu ise sülfasalazin veya MTX kullanımı önerilmektedir.<sup>[1]</sup> Sülfasalazinin aksiyal hastalığıdaki etkisine dair çelişkili bulgular varken; MTX'in AS'de herhangi bir yararlı etkisi olduğunu gösteren bir kanıt elde olunamamıştır.<sup>[2]</sup> Son olarak erken dönem AS'de TNFi kullanılan çalışmalarda MTX ile kombine tedavinin klinik yanıt yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gözlenen iyileşme üzerinde de etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle gerek Avrupa gerekse Amerika Romatoloji Cemiyetleri'nin tedavi önerilerinde biyolojik veya gelişmiş tedavilerle birlikte zorunlu olarak csDMARD kullanımı önerilmemektedir. Hatta Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) eş zamanlı MTX kullanılmamasını önermektedir.<sup>[1]</sup>

Bununla birlikte ülke kayıt kütüklerinde biyolojik başlanan önemli sayıda hastanın csDMARD kullandıkları ve bu tip kombinasyon tedavilerinin ilaçta kalım avantajı sağlayabileceği yolunda veriler elde olunmuştur. Örneğin; İsveç biyolojik kayıt kütüğü ARTIS'ye kayıtlı 1365 AS hastasının %41'inin başlangıçta (başlıca MTX olmak üzere) csDMARD kullanmakta oldukları ve bunların bazal akut faz yanıtı yanında daha fazla şiş ekleme sahip oldukları bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Bu kohortta; yaş, cins, ilaç başlangıç zamanı, TNFi tipi, gelir ve eğitim düzeyine göre düzeltildiğinde 5 yıllık ilaçta kalımın csDMARD alanlarda anlamlı şekilde

daha iyi olduğu gösterilmiştir [risk oranı (RO) (95% güven aralığı (GA)) 0,71 (0,59-0,85), p<0,001]. Bu gözlem İsviçre kayıt kütüğünde de (SCQM) doğrulanmıştır. Bu veri tabanında TNFi başlanılan 2765 aksiyal spondiloartrit (aksSpA) hastasının %20'sinin bazalde csDMARD aldıklarını ve TNFi monoterapi alanların ilaçta kalımının anlamlı şekilde kısa olduğu [RO 1,17 (%95 GA) 1,01-1,35] ve bunun özellikle infliximab (INF) alanlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Yine Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal çapta özel sağlık sigorta sistemi kayıtlarından OPTUM verisinde de RA ve psoriatik artrit (PsA) olduğu gibi AS hastalarında da eş zamanlı MTX kullanımının TNFi için ilaçta kalım üzerinde anlamlı bir avantaj sağladığı görülmüştür (RO 0,79 %95 GA 0,67-0,93).<sup>[5]</sup>

Biyolojik tedavilerle eş zamanlı csDMARD kullanıma dair avantajın AS'de de immünojenisite ile ilişkisi olabileceğine dair kanıt yakın zamanda bildirilmiştir. Yirmi altı haftalık küçük bir randomize kontrollü çalışmada, adalimumab (ADA) ile birlikte MTX kullanan AS hastalarında anlamlı olarak daha az oranda (%25 vs. %47,3) ilaca karşı antikor geliştiği ve median 210 haftalık takipte 26 haftadan uzun MTX kullanımının ilacı kesme olasılığını yarı yarıya azalttığı (RO 0,51; %95 GA 0,31-0,85) bildirilmiştir.<sup>[6]</sup>

Sonuç olarak; pür aksiyal hastalıkta her ne kadar csDMARD'ların etkinlikleri kısıtlı olsa da eşlik eden periferik artrit, entezit, psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) veya üveit endikasyonu ile csDMARD başlanmış olan hastalarda TNFi veya gelişmiş tedavi başlanmasını takiben bu ilaçlara devam edilmesinin (ilacın etkinliğinin artması veya yan etkinin azalması konusunda sinerjistik olabilecek etki ya da immünojenisitenin azalması gibi nedenlerle) ilaçta kalım avantajı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 2. Biyolojikler omurga ve sakroiliak ekleme yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?

Biyolojik ilaçlar veya hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) ile, konvansiyonel tedaviye



yanıtsız aksSpA hastalarında dramatik klinik yanıtlar elde olunmuş ve ayrıca enflamasyonun başarılı bir şekilde, kısa sürelerde bile baskılanabileceği MRG ile gösterilmiştir. Ancak aksSpA'da klinisyenler için en korkulan sonlanım; yeni kemik oluşumu yani radyografik progresyondur. Yalnız unutulmaması gereken en önemli nokta, aksSpA'da yapısal hasarın progresyonunun oldukça yavaş ilerleyen bir süreç olduğudur. Gelişmiş tedavi (biyolojik ya da tsDMARD) çalışmalarında “yeterince uzun” plasebo kolu olması “etik” açıdan mümkün değildir. Bu nedenle yapısal hasarın progresyonu için yapılan çalışmalarda, karşılaştırma grubu olarak genelde tarihi kohortlar kullanılmaktadır. AksSpA ve progresyon çalışmalarını değerlendirirken dikkat edilmesi gereken diğer nokta, direkt grafilerin değerlendirilmesi ve skorlanmasının tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır.

Bu hatırlatmalardan sonra ilk bahsedilmesi gereken nokta, “non-radyografik (nr-) aksSpA hastalarında yapısal hasarın ilerlemesi” ile genelde kastedilen şeyin sakroiliak eklemlerin progresyonu yani radyografik (r-) aksSpA veya daha iyi bilinen hali ile AS gelişmesi olduğudur. Bu konudaki nadir çalışmalardan birisinde;<sup>[7]</sup> 2 yıllık etanercept (ETN) tedavisi ile nr-aksSpA hastalarındaki progresyon, konvansiyonel tedavi ile izlenen Fransız DESIR kohortundaki değişim ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada 2. yılın sonunda DESIR kohortunda sakroiliak eklem skorunda hafifçe kötüleşme [0,08 (%95 GA -0,04-0,20)] gözlemlenirken ETN ile hafifçe iyileşme [-0,14 (%95 GA -0,26-0,01)] saptanmış ve aradaki fark [-0,11 (%95 GA -0,25- -0,01)] düzeltme yapılmadığında anlamlı değilken düzeltilmiş analizde anlamlı bulunmuştur [-0,22 (%95 GA -0,38- -0,06)]. Ayrıca ETN ile net olarak progrese olan hasta yüzdesinin kontrol grubundakinden (-%1,9 vs. %7,8 ve p=0,005) daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçları değerlendirirken total skor olarak karşılıklı iki sakroiliak eklem toplamı olarak “değişim -8 ile 8 arasında” değerlendirme yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca net progresyon için bazalde nr-aksSpA olup 2 yıl sonunda AS'ye progrese olanlardan bazalde AS olup takip sonunda nr-aksSpA olarak değerlendirilen hastaların çıkarıldığı hatırlanmalıdır. Oysa DESIR kohortunda daha önce 2 yıllık “net progresyon oranı” [(bazalde nr-aksSpA olarak değerlendirilen hastalar arasında 2 yılın sonunda r-aksSpA geliştiren oranı) - (bazalde AS olanlardan takip sonunda nr-aksSpA olarak değerlendirilenlerin oranı)] %2 olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Yine yakın dönemde hem r-aksSpA hem de nr-aksSpA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, 4 yıllık TNFi tedavisi ile 4 yılda %4,5 nr-aksSpA hastasının mNY kriterlerini karşıladığı, diğer yandan başlangıçta AS olarak sınıflanan hastalardan %4,3'ünün artık mNY kriterlerini karşılamadığı da gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

TNFi ile AS hastalarında yapılan erken çalışmaların hemen tamamında omurgadaki radyografik progresyon, tarihi OASIS kohortu ile karşılaştırılmış ve 2 yılda anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak yakın dönemde önce 8 yıl ardından 4 yıl süre ile TNFi kullanıldığında radyografik progresyonun tarihi kohortlarla kıyaslandığında daha az progrese olduğu yönünde veriler elde olunmuştur. Bu konudaki ilk çalışmalardan birinde<sup>[10]</sup> küçük bir kohortta 8 yıllık INF tedavisi (başlangıçtaki hasara göre düzeltme yapıldığında) ile ortalama mSASSS (SEM) skoru INF grubunda biyolojik kullanmayan Herne kohortuna göre [21,0 (1,4) vs. 25,5 (1,1)] anlamlı olarak daha az (p=0,047) bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise Kuzey Amerika'da TNFi tedavisinin AS'de progresyon riskini azalttığı [RO 0,52 (%95 GA 0,30-0,88)] ve p=0,002 bildirilmiştir. Son olarak yakın zamanda bildirilen GESPIC kohortunda ise halen son 2 yılda TNFi kullanmanın progresyonu azaltmadığı, ancak daha önceki herhangi bir 2 yılda TNFi ile tedavi edilmiş olmanın progresyonu azaltabileceği yönünde veriler elde edilmiştir [ $\beta$ =-0,58 (%95 GA -1,02 ile -0,13)].<sup>[11,12]</sup>

Yukarıda özetlenen birkaç çalışma verisinden de anlaşılacağı üzere TNFi'lerin radyografik progresyon üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışmada birbirinden oldukça farklı sonlanım ölçekleri kullanılmıştır. Bu nedenle son yıllarda yapılan bazı meta-analizlerde TNFi ve konvansiyonel tedavi alan AS hastalarında mSASSS değişim farkı (özellikle bazı çalışmalar dışlandığında) ya da progresyon Odds'u ile yapılan analizlerde TNFi lehine gibi görülmekle birlikte diğer bazı sistematik gözden geçirmeler<sup>[13,14]</sup> bu çalışmalar arasında (dizayn, hasta grupları, sonlanım ölçekleri, takip süresi ve analiz edilen data başta olmak üzere) ciddi heterojenite olduğu ve verilerin bu nedenle havuzlanmasının uygun olmayabileceği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak; TNFi gibi gelişmiş tedavilerle ve özellikle uzun süreli kullanımda aksSpA hastalarındaki spinal radyolojik hasarın durdurulması veya ilerlemesinin yavaşlatılması söz konusu olabilir. Bu konudaki çalışmaların karşılaştırılabilir veya havuzlanabilir olması için benzer sonlanım ve benzer takip sürelerini içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

### 3. Klinik olarak aktif olmayan bir hastada yeni bir sindesmotit oluşumu varlığında tedavinizi değiştirir misiniz?

Aksiyal spondiloartrit tedavisinde herhangi bir tedaviye [non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya gelişmiş tedaviler] yanıtı değerlendirmek için hala klinik sonlanım ölçeklerini kullanıyoruz. Bunlar arasında BASDAI, genel veya gece spinal ağrı, ASDAS sayılabilir. C-reaktif protein

(CRP) ve özellikle eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) aksSpA hastalarında hastalık aktivitesi ile sıklıkla diskordan oldukları düşünüldüğünde tedaviye yanıt için iyi hedefler olmadıkları anlaşılabilir. Biyolojik tedavilerle erken dönemde bile sakroiliak eklem ve spinal MRG ile gösterilen objektif enflamasyonun da azaldığı iyi bilinmesine karşın gerek MRG gerekse direkt grafi ile gösterilen yapısal hasarın klinik araştırmalar dışında tedavi izleminde kullanılması önerilmemektedir. Hatta yakın zamanda güncellenen ACR önerilerinde hangi tedavi verilirse verilsin klinik olarak aktif veya stabil hastalığı olan AS hastalarında spinal grafilerin belirli aralıklarla tekrarlanmaması gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>[1]</sup> Aynı öneriler klinik stabil hastalığı olan aksSpA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için sakroiliak veya spinal MRG yapılmamasını tavsiye etmektedir.

Ayrıca iki yılda bir mSASSS ünitesi değişiminin BASFI skorunda 0,09 puan kötüleşmesine neden olduğu gibi klinik önemi çok da açık olmayan bir ilişki kurulabilmektedir.<sup>[15]</sup> Bu nedenle zaten değerlendirilmesi açısından kısıtlıkları bulunan direkt grafi ile radyografik progresyonun, sindesmofit gelişimi gibi göreceli daha güvenilir bir sonlanım için dahi tedavi yanıtı için kullanılması ve klinik olarak stabil hastalığı olan bireylerde yeni kemik oluşumu nedeni ile tedavi değişimi önerilmez. Aslında henüz yapısal hasarı durduran değil, açıkça modifiye eden bir tedavi alternatifi bile olmayan bir hasta grubunda böyle bir sonlanımının tedavi yanıtı için kullanılmaması gereklidir.

#### **4. Evre 4 sakroiliiti olan bir hastada, akut faz yanıtı normal ama inflamatuvar bel ağrısı var ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtı ise biyolojik tedavi öncesi manyetik rezonans görüntüleme aktif sakroiliiti göstermeye gerek var mıdır?**

Ankilozan spondilitte biyolojik tedavilerle yapılan erken dönem çalışmalarda; akut faz yanıtı veya hastalık aktivitesi yüksek, fonksiyonel durumu kötü ve genç yaştaki hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir. Nr-aksSpA hastalarında ise akut faz yanıtı ve/veya MRG'de aktif enflamasyonu olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri bilinmektedir. Ancak geri ödeme kuruluşları da genel olarak ancak nr-aksSpA hastalarında akut faz yanıtı veya MRG aktivitesini ön koşul olarak ileri sürmektedir. Ancak unutmamalıdır ki akut faz yüksekliği veya sakroiliak eklem MRG'de enflamasyonu olmayan önemli oranda hasta da gelişmiş tedavilere yanıt verecektir. Bu nedenle AS'li hastalarda özellikle ankiloz gelişmiş hastalarda biyolojik tedavi öncesi sakroiliak eklem MRG ile enflamasyonu göstermeye gerek yoktur.

#### **5. Aksiyal SpA'ya eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda vedolizumab kullanılabilir mi?**

Vedolizumab;  $\alpha 4\beta 7$  integrin inhibe eden bir insan IgG1 monoklonal antikorudur olup, İBH hastalarında, lenfositlerin bağırsaklara yerleşmesini selektif olarak bloke ettiği için onaylanmıştır. Bununla birlikte vedolizumab kullanımını takiben yalnızca periferik artrit değil, aksSpA veya entezit gelişimi/alevlenmesi olduğu bildirilmektedir.<sup>[16-19]</sup>

Vedolizumab kullanımı sonrasında *de novo* SpA geliştiren 6 ve alevlenme bildirilen 5 hastadan (toplam 11 kişi) oluşan bir seride; yalnızca 1/7 hastanın HLA-B27 pozitif olduğu, ortalama 12 hafta içinde SpA uyumlu semptom geliştiği, 7 hastada sakroiliit, spondilit veya faset artriti olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda 9/11 hastanın şiddetli artiküler manifestasyonlar nedeni ile vedolizumab tedavisine son verilmiştir.

Öte yandan vedolizumab verilen 112 hastadan 17'sinde (%15,2) SpA alevlenmesi veya *de novo* semptom gelişiminden bahsedilmiştir. Bu hastaların yalnızca %3,6'sında daha önce SpA öyküsü olduğu belirtilmiştir. Toplamda 35 kas-iskelet semptomunun 17'sinin inflamatuvar natürde olduğuna vurgu yapılmış ve yapılan analizde yalnızca inflamatuvar artiküler bulgu öyküsünün, inflamatuvar manifestasyon gelişimini predikte ettirdiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ki aksiyal veya periferik bulguları olan özellikle aktif inflamatuvar artiküler yakınması olan İBH hastalarında vedolizumab kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hatta tek tük olgu bildirimlerinde<sup>[17]</sup> vedolizumab ve TNFi kombinasyonundan bahsedilmekte olsa da güvenlik konusundaki endişeler ve zaten geri ödeme olmayışı nedeniyle bu kombinasyondan da kaçınılmalıdır.

#### **6. IL-17 inhibitörü kullanan aksiyal SpA hastasında ön üveit gelişirse tedavi kesilmeli midir?**

Aksiyal spondiloartritte secukinumab (SEC) geliştirme programında faz 3 çalışmalarda SEC ile üveit riskinde artış olmadığı gösterilmiştir. Ancak yine de gerçek yaşam verilerinde üveit öyküsü olan hastalarda biyolojik tedavi seçiminde özellikle ilk sırada bir monoklonal antikor olan ADA'nın tercih edildiği görülmektedir.<sup>[20]</sup> İsveç Romatoloji Kalite Kayıt Kütüğünde 456 SEC, 4395 TNFi başlanan hastanın verisi incelendiğinde de,<sup>[21]</sup> hekimlerin tedavi tercihlerinde İBH (SEC hastalarında %4, ETA hastalarında %3 ve ADA başlanan hastalarda %11) ve üveit (10 yıllık üveit öyküsü SEC hastalarında %18, ETA hastalarında %14 ve ADA hastalarında %32) öyküsü varlığının belirleyici olduğu görülmektedir. Aynı veri tabanında takipte 100 hasta yılında akut anterior üveit atağı (AAU) sıklığı SEC ile 6,8, ADA ile 4,0, INF ile 2,9, ETA ile 7,5, GOL ile 6,8

ve certolizumab pegol (CZP) ile 4,5 olarak bildirilmiştir. Ancak daha önce AAU olmayan hastalarda ilk AAU atağı için HR (ADA referans olarak alındığında) SEC için 2,32 (%95 GA 1,16-4,63) ve ETA için 1,82 (%95 GA 1,13-2,93) olarak bulunmuştur. Diğer TNF inhibitörleri ile (ADA ile karşılaştırıldığında) anlamlı bir risk artışı gösterilememiştir. Son olarak Almanya’da yapılan bir gözlemsel çalışma olan AQUILA kapsamında 668 AS hastasında SEC kullanımına ait tecrübe bildirilmiştir.<sup>[22]</sup> Yüzde 64-69 SEC öncesi biyolojik kullanımı olan bu hasta grubunda bazalde 42 (%6,3) hastanın üveit öyküsü söz konusuydu ve 52 haftalık takipte 9 hastanın üveitinin iyileştiği ve 1 hasta dışında 32 hastanın durumunun değişmediği bildirilmiştir. Daha önce üveit öyküsü olmayan yalnızca 1 hastanın yeni üveit geliştirdiği gözlenmiştir. Ayrıca üveit öyküsü olan %62 hastanın tedaviye devam ettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak; yazarlar SEC tedavisinin gerçek yaşamda üveit riskinde artışa yol açmadığını ileri sürmüşlerdir. Yukarıda özetlenen veriler ışığında, AAU gelişiminin IL-17 inhibitörlerinin kesilmesini gerektirmediği açıkça anlaşılmaktadır.

## 7. IL-17 inhibitörü tedavisi başlamadan önce inflamatuvar bağırsak hastalığı taraması yapılmalı mıdır?

İlk IL-17 blokajı ile yapılan faz çalışmalarının raporlarında güvenlik verileri arasında aksSpA hastalarında İBH alevlenmesi veya *de novo* İBH gelişimi dikkat çekmiştir. Nitekim psoriasis, PsA ve AS’de SEC geliştirme programlarındaki 21 klinik çalışmanın ve onların uzun dönem uzatmalarının havuzlandığı bir analizde toplamda 7355 hastanın >16.000 hasta yılı takip verisi sunulmuştur.<sup>[23]</sup> Bu analizde AS hastalarında Crohn hastalığı insidans hızı 0,4 (0,2-0,8)/100 hasta yılı, ülseratif kolit için insidans hızı 0,2 (0,1-0,5)/100 hasta yılı olarak verilmiştir. Aynı oranlar psoriasis hastalarında sırasıyla 0,05 (0,02-0,11) ve 0,13 (0,07-0,23) ve PsA hastalarında 0,08 (0,02-0,23) ve 0,08 (0,02-0,23)/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Yine bu analizde maruziyet arttıkça İBH açısından insidans artışına dair bir gözlem elde olunmamıştır. Bu durumun tüm dünyayı kapsadığı düşünülen Vigibase farmakovijilans veri tabanı analizinde yalnızca SEC için değil, ixekizumab (IXE) ve brodalumab için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Yine bu veri tabanında dikkat çeken bir diğer gözlem de İBH alevlenmesi veya gelişiminin IL-17 blokajı ile (%69-100 oranında) ilk 6 ayda gözlemlendiğidir.<sup>[24]</sup>

Peki bu oranlar bizim için ne ifade etmelidir? AS hastalarının tanıda %3,7’sinde İBH olabileceği ve insidans hızının 0,24/100 hasta yılı ve 20 yıllık kümülatif insidansın %7,5 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AS hastalarında İBH sıklığı sağlıklı popülasyona göre 3 kat artmış bir riske [RO 3,3

(%95 GA 2,3-4,8)] işaret ediyor olabilir.<sup>[25]</sup> TNFi kullanan AS hastalarında İBH sıklığı (alevlenme ve yeni gelişen) INF kullananlarda 0,2 (%95 GA 0-0,9)/100 hasta yılı, ADA ile 2,3 (%95 GA 0,5-6,6)/100 hasta yılı ve ETA için 2,2 (%95 GA 1,2-3,8)/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> INF ile kıyaslandığında yalnızca ETA ile Crohn hastalığı (p=0,039) ve ülseratif kolit sıklığı (p=0,03) anlamlı olarak artmış şekilde bildirilmiştir.

Bütün bunların yanında, uzun yıllardır SpA hastalarının yaklaşık %60’ının barsaklarında mikroskobik inflamatuvar lezyonların olduğu ve bunların bir kısmının zaman içinde Crohn hastalığına ilerlediği bilinmektedir. Gastrointestinal yakınması veya İBH olmayan, ASAS sınıflama kriterlerine göre aksiyal (n=49) ve periferik (n=16) SpA olmak üzere ardışık 65 hastanın dahil edildiği yakın zamanda yapılan bir çalışmada ileokolonoskopi ile %46,2 SpA hastasında mikroskobik barsak enflamasyonu olduğu doğrulanmıştır.<sup>[27]</sup> Bu çalışmada periferik SpA hastalarında bu oran yaklaşık %30 iken aksSpA hastalarında (nr- ve r-aksSpA)  $\geq$ %50 değerlerine yükselmektedir. Yine bu analizde erkek cinsiyet, yüksek BASDAI ve BASMI skoru ile genç yaşta olmanın mikroskobik barsak enflamasyonu için ön gördürücü olabileceği bulunmuştur. Ancak HLA-B27, sigara içimi, artrit, entezit, psoriasis, üveit ve aile öyküsü ile barsak enflamasyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Bu nedenle IL-17 tedavisi planlanan hastalarda reçete edilmeden önce gastrointestinal semptomların dikkatlice gözden geçirilmesi yeterli olabilecektir. Ulusal önerilerde de yer alan söz konusu yakınmalar arasında; karın ağrısı, kanlı veya kanlı olmayan kronik ishal, oral aftöz lezyonlar, kabızlık, rektal kanama, anal fistül veya fissür sayılabilir. Ancak bu hastaların rutin ileokolonoskopi tetkiki gerekli değildir. Kuvvetle İBH’den şüphelenilen ve NSAİİ almayan aksSpA hastalarında fekal kalprotektin bakılması da gündeme gelebilir. Yine İBH şüphesi olan hastalar bir gastroenteroloğa yönlendirilmelidir.

## 8. Biyolojik tedaviyi kesme ya da azaltma konusunda nasıl bir yol izliyorsunuz? Biyolojik tedavi ile remisyonadaki bir hastada tedavi aralarını ne kadar süreli bir remisyon sonra açmayı deniyorsunuz? Tamamen kestiğiniz hastalar oluyor mu?

Ankilozan spondilite erken dönemde “lüzumu halinde” (on demand) TNFi kullanım çalışmalarından itibaren biyolojik tedavilerin kesilmesini takiben alevlenme görüldüğü bilinmektedir. Son zamanlarda gerek maliyetin azaltılması gerekse potansiyel yan etkilerden kaçınılması gibi amaçlarla yine gelişmiş tedavilerle doz azaltılması ve ilacın kesilmesi çalışmaları popülerlik kazanmıştır. Son zamanlarda yapılan doz azaltılması ve kesme çalışmalarından

burada kısaca bahsetmek okuyucunun doz azaltımı ve kesme konusunda fikir edinmesi açısından uygun olabilir:

İlk olarak bahsedilecek çalışma, CZP'nin r-aksSpA ve nr-aksSpA hastalarında kesilmesi veya doz azaltılması amacı ile yapılmıştır.<sup>[28]</sup> Bu çalışmada 48 haftalık açık etiketli CZP tedavisi alan ve hem 9 hem de 12. ay ziyaretlerinde ASDAS <1,3 olan aksSpA hastaları (çalışmaya alınan hastaların %43,9'u) "randomize, çift kör kontrollü faza" alınıp CZP 200 mg 2 haftada bir (olağan doz), 4 haftada bir (azaltılmış doz) ve plasebo kollarına (ilaç kesme) randomize edilmişlerdir. Hastalar bu tedavi kollarında 48 hafta yani 1 yıl daha izlenmişler ve primer sonlanım olarak da 2 ardışık ziyarette ASDAS'ın  $\leq 2,1$  olması ya da herhangi bir zaman diliminde ASDAS'ın <3,5 olması ile tanımlanan alevlenme olmama oranları belirlenmiştir. Sonuç olarak 48. haftada; olağan doz grubunda %84, doz azaltma grubunda %79 ve ilaç kesme kolunda ise yalnızca %20 hastada alevlenme gözlenmemiştir. Söz konusu oranların r-aksSpA ve nr-aksSpA gruplarında benzer olduğu bulunmuştur. İlaç kesme grubunda çoğu alevlenmenin 8-20 hafta içinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki bir diğer önemli gözlem de yeniden CZP 200 mg 2 haftada bir tedaviye geçildiğinde ancak %60 civarında hasta (kesme kolunda %63,4 ve azaltılmış doz grubunda %60 hasta) yeniden remisyona erişmişlerdir. Yani önemli oranda hastada yeniden remisyona elde edilememiştir.

Yakın zamanda benzer çalışma dizaynı ile yapılan başka bir çalışmada,<sup>[29]</sup> IXE'nin AS hastalarında yapılan COAST-V ve COAST-W ile nr-aksSpA çalışması olan COAST-X orijinatör çalışmalarını tamamlayan hastalar 24 haftalık "lead-in" periyoduna alınmış (!) ve bu periyotta 16 ve 20. haftalarda en az bir kez ASDAS <1,3 veya her iki ziyarette de <2.1 ise 80 haftalık randomize çift kör kesme çalışmasına dahil edilmiştir. 40 haftalık bu analizde IXE kollarında (2 veya 4 haftada bir 80 mg) alevlenme (2 ardışık ziyarette ASDAS  $\geq 2,1$  veya herhangi bir zaman aralığında ASDAS >3,5 olması şeklinde tanımlanan) %16,7 hastada, ilacı kesme kolunda ise %45,3 hastada gözlenmiştir.

Son olarak bahsedilecek olan bir nr-aksSpA ilaç kesme çalışmasında açık etiketli dönemde ADA ile 16, 20, 24 ve 28. haftalarda ASDAS inaktif hastalık durumuna erişen (ASDAS skoru <1,3) olan hastalar çift kör kontrollü fazda ilaca devam veya kesme (plasebo) kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>[30]</sup> Bu çalışmada alevlenme, 2 ardışık ziyarette ASDAS  $\geq 2,1$  olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmada 40 haftalık randomize kontrollü fazda, ADA tedavisine devam eden hastalarda %30, ilaç kesilen grupta ise %53 hastada alevlenme gözlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer bulgu da plasebo kolunda alevlenme yaşayan hastalardan ancak

%57'sinin 12 haftalık kurtarma tedavisi ile ASDAS inaktif hastalık durumuna yeniden ulaşabildiği olmasıdır.

Yukarıda özetlenen çalışmalarda da görüleceği gibi ilacın kesilmesi veya doz azaltılması çabalarında temel sıkıntılardan birisi aksSpA için genel kabul görmüş remisyona veya düşük hastalık aktivitesi tanımının olmamasıdır. Ayrıca remisyona veya düşük hastalık aktivitesi durumuna karar verildiğinde de bu aktivite düzeyinde ne kadar izlem sonucu doz azaltılacağına karar verilmesi diğer kritik kararı oluşturmaktadır. Genel olarak 6 ay, ve bazı çalışmalarda da 12 aylık, remisyona/düşük hastalık aktivitesi sonrası doz azaltılmasına başlanıldığı görülmektedir. Ancak relaps olan hastalarda; biyolojik tedavi kullanım süresinin ve doz azaltımı öncesi remisyonda kalınan sürenin kısa olduğu da gözlemlenmiştir.<sup>[31]</sup> aksiyal SpA hastalarında ilaç kesme konusunda tüm öneri setlerinde olduğu gibi hekimlerin istekli olmamaları uygun olacaktır. Ancak düşük hastalık aktivitesi ve mümkünse remisyona gözlenmesini takiben en az 2 (hatta 3) kontrolde bu durumu devam eden yani "sürdürülebilir remisyondaki" hastalarda doz azaltımı gündeme gelebilir.

Doz azaltımı konusunda yukarıdaki örneklerden de anlaşılacağı üzere bir diğer sıkıntı aksSpA hastalarında alevlenme veya relaps konusunda da genel kabul görmüş bir tanımlama olmamasıdır. Bu nedenle takip eden hekimin standart değerlendirme ziyaretlerinden daha dikkatli ve kompozit sonlanım ölçekleri ile değerlendirme yapması kıymetli olacaktır. Genellikle klinik araştırmalarda ASDAS bir remisyona veya alevlenme ölçeği olarak kullanılmış olmasına rağmen yakın dönemde kalıcı düşük BASDAI'nin (<3) hedefe yönelik tedavi (T2T) stratejisinde remisyona kavramı için gerçek yaşam verisi çalışmalarında ASDAS'dan daha uygun bir sonlanım olduğu da bildirilmiştir.<sup>[32]</sup>

Yukarıda özetlenen randomize kontrollü çalışmalarda genellikle doz azaltımının remisyona veya düşük hastalık aktivitesini sürdürmede, standart tedavi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiş olmasına rağmen yakın zamanda gerçek yaşam verilerinde klinik rehberlere göre doz azaltma stratejisinin takip edildiği 107 hastanın 106'sının 2 yılda alevlenme yaşadığı ve bunların %28'inin standart dozun 2/3'ünde, %19'unun yarı dozda, %27'sinin 1/3 dozda ve %25'inin ilacın kesilmesini takiben alevlendikleri bildirilmiş ve yalnızca 2/3 dozda alevlenen hastalar için bazal hekim global hastalık değerlendirme skorunun yüksek olmasının 16. haftada alevlenmeyi ön gördürebileceği belirtilmiştir.<sup>[33]</sup>

Son olarak yine yakın zamanda bildirilmiş açık etiketli, randomize kontrollü bir non-inferiorite çalışmasında aksSpA ve PsA hastalarında TNF $\alpha$  azaltılması için hedefe yönelik tedavi stratejisinin benimsendiği bir çalışmada<sup>[34]</sup> doz azaltım

stratejisinin; standart doz ile izleme göre non-inferior olduğu bildirilmiştir. Ancak aslında sonuçların non-inferiorite koşullarını sağlamadığı [çalışma sonunda azaltma ve standart tedavi kolları arasındaki fark (%5) her ne kadar; çalışma öncesinde hesaplanan non-inferiorite sınır olarak bildirilen %20 altında olsa da güven aralığı -%10 ve %19 olduğundan] anlaşılmaktadır. Bu çalışma ile ilgili diğer önemli sınırlılık da PsA ve aksSpA hastalarının havuzlanarak değerlendirilmiş olmasıdır. Ancak bu çalışmadan bahsedilmesinin asıl önemli sebebi klinisyenlere oldukça uygun bir doz azaltım stratejisi kullanılmış olmasıdır. Bu çalışmada örneğin ADA; %66 doz için 40 mg 3 haftada, ½ doz için 4 haftada bir uygulanırken, INF; %66 doz için (standart doz 3 mg/kg uygulaması) 8 haftada bir 2,25 mg/kg ve ½ doz için 1,5 mg/kg uygulanmıştır.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004524.
3. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, Tam LS. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008;47:1358-63.
4. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2141-50.
5. George MD, Baker JF, Ogdie A. Comparative Persistence of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2020;47:826-34.
6. Ducourau E, Rispens T, Samain M, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of ADA in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open* 2020;6:e001047
7. Dougados M, Maksymowych WP, Landewé RBM, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of ETA therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:221-7.
8. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
9. 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.
10. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-5.
11. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
12. Torgutalp M, Rodriguez VR, Dilbaryan A, et al. Treatment with tumour necrosis factor inhibitors is associated with a time-shifted retardation of radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1252-9.
13. Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020;12:1-17.
14. Boers N, Michielsens CAJ, van der Heijde D, den Broeder AA, Welsing PMJ. The effect of tumour necrosis factor inhibitors on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1907-22.
15. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel 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.
16. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis* 2017;76:878-81.
17. Roblin X, Paul S, Ben-Horin S. Co-treatment With Golimumab and Vedolizumab to Treat Severe UC and Associated Spondyloarthropathy. *J Crohns Colitis* 2018;12:379-80.
18. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:963-8.
19. Dupré A, Collins M, Nocturne G, Carbonnel F, Mariette X, Seror R. Articular manifestations in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3275-83.
20. Glintborg B, Lindström U, Giuseppe DD, et al. Danish Rheumatology Database (DANBIO), Anti-Rheumatic Therapy in Sweden/Swedish Rheumatology Quality (ARTIS/SRQ), Center for Rheumatology Research (ICEBIO), Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN), and Norwegian Antirheumatic Drug Register (NOR-DMARD) registries. One-Year Treatment Outcomes of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: Results From Five Nordic Biologic Registries Including More Than 10,000 Treatment Courses. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:748-58.
21. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with Secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis* 2021;80:1445-52.
22. Kiltz U, Brandt-Jrgens J, Kastner P, et al. Uveitis Status in Patients with Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis Under Secukinumab Treatment – Real World Data from a German Observational Study. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2021;73:Suppl 10.
23. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with Secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473-9.

24. Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, et al. IL-17 Inhibitors and Inflammatory Bowel Diseases: A Postmarketing Study in Vigibase. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:159-68.
25. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1373-8.
26. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
27. 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.
28. Landewé RBM, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79:920-8.
29. Landewé RB, Gensler LS, Poddubny D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis* 2021;80:1022-30.
30. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing ADA therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018;392:134-44.
31. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymó J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int* 2015;35:1565-8.
32. Maksymowych W, Inman R, Bessette L, et al. Sustained functional remission in axial spondyloarthritis (axSpA); which are the primary outcomes that should be targeted to achieve this? [abstract] *Arthritis Rheum* 2021;73(Suppl 10).
33. Wetterslev M, Georgiadis S, Christiansen SN, et al. Tapering of TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis- can flare be predicted. [abstract] *Arthritis Rheum* 2021;73(Suppl 10).
34. Michielsens CAJ, den Broeder N, van den Hoogen FHJ, et al. Treat-to- target dose reduction and withdrawal strategy of TNF inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a randomised controlled non-inferiority trial *Ann Rheum Dis* 2022;81:1392-9.



### III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

Umud Kalyoncu

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

#### 1. Psoriazisi olan artritli hastalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılabilir mi?

Psoriatik artrit (PsA) hastalarının önemli bir kısmında artrite psoriasis (PsO) deri lezyonları eşlik eder. Tedavi kararı verilirken derinin tutulum yeri ve yaygınlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Dermatoloji doktorları arasında sistemik oral glukokortikoid kullanımı ile ilgili bazı çekinceler vardır; nedeni bu ilaçların kesildikten sonra cilt lezyonlarında paradoksik olarak kötüleşmeye yol açabilme potansiyelidir. PsA hastalarında steroid kesildikten sonra PsO lezyonlarında kötüleşme olabileceği anekdotal olarak bildirilmiştir.

PsA hastaları, romatoid artrit (RA) farklı olarak glukokortikoidleri daha az sıklıkla kullanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde PsA hastalarının %38, PsO hastalarının %35'inde sistemik glukokortikoid kullanıldığı görülmüştür.<sup>[1]</sup> Bu meta-analizin sonuçlarına göre sistemik glukokortikoid kullanımının deri lezyonlarında anlamlı bir kötüleşmeye neden olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar kişisel olarak takip ettiğim hastalarla da uyumludur. Sistemik oral glukokortikoid kullanımında deri lezyonları açısından çekincem bulunmamaktadır. Öte yandan, PsO ve PsA hastalarında sık olarak komorbid hastalıklar bulunabilmektedir. Bunların başında da obesite gelmektedir. Bu nedenle PsA hastalarında sistemik oral glukokortikoidler kullanıldığında, tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi, “en kısa süre/en düşük doz” tercih edilme prensibine uyulmalıdır.

PsA hastaları için EULAR tedavi önerilerinde, birinci faz non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlardan oluşmaktadır.<sup>[2]</sup> Gerçekten de sadece gerekli durumda NSAİ ile takip edilen bir hasta grubu bulunmaktadır. NSAİ ilaçlar, psoriazisi alevlendirebilen ilaçlar listesinde yer alsa da, günlük pratikte PsO ve PsA hastalarında bu ilaçların kullanımı ile ilgili deri açısından belirgin bir çekince bulunmamaktadır. Yine de NSAİ ilaçların kardiyovasküler komorbite potansiyelleri her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[3]</sup>

Bu hastaların obesiteleri, yağlı karaciğer hastalığına sahip olma potansiyelleri de göz önünde bulundurulduğunda kullanımı konusunda “gerektiği kadar dozda ve sürede kullanım” prensibi uygulanmalıdır.

#### 2. Psoriatik artritli hastalarda ne zaman konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajan seçilmelidir? İlk seçenek hangisi olmalıdır?

PsA'da konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajan (csDMARD) tanımıyla kullanılan ilaçlar; metotreksat, leflunomid ve sulfasalazindir. Özellikle periferik artrit durumunda csDMARD'lar ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Entezit, aksiyal tutulum ve daktilit varlığında kullanıma dair net fikir birliği oluşmamıştır. GRAPPA önerilerinde aksiyal tutulum varlığında csDMARD'ların kullanımı kuvvetli şekilde önerilmezken, bu önerinin hangi çalışmaya dayandığına dair belirgin bir veri ortaya konulamamaktadır. Günlük pratik uygulamamda; “aksiyal tutulumda csDMARD'lar etkisizdir, kullanılmamalıdır” gibi bir algı bende oluşmamıştır. Bazı olgularda aksiyal semptomlarda ve görüntülemelerde (MR gibi) etkinliği de görülmüştür. Bu nedenle PsA'da aksiyal tutulum ile ilgili ileri yorum yapmak için erken olduğunu düşünmekteyim. PsA'da entezit ve daktilit varlığında duruma göre csDMARD'ların kullanılabilmesi önerilerde belirtilmektedir. Soru 4 ve soru 6'da bu konuda daha ileri yorum yapılacaktır. Kuşkusuz ki csDMARD'ların en çok tercih edildiği durum periferik artrit varlığıdır. Bu klinik senaryoda zaman geçirmeden sentetik DMARD'lar başlanmalıdır.

csDMARD'lar arasında hem kas-iskelet hem de deri bulgularına etkisi göz önüne alınarak ilk tercih edilen ilaç metotreksattır. Bu öneri, hemen hemen tüm uluslararası kuruluşların kabul ettiği bir konudur.<sup>[2,4]</sup> Ancak bu konuda akılda tutulması gereken bir nokta vardır: Metotreksatın randomize kontrollü çalışmasında primer son noktayı sağlayan etkinliğe ulaşamamıştır.<sup>[5]</sup> Yine de tüm dünyada metotreksat, PsA tedavisinde en sık tercih edilen birinci ilaçtır;

sonraki bazı randomize kontrollü çalışmalarda tek başına etkili olduğu dolaylı olarak gösterilmiş, gözlemsel çalışmalarda da bu sonuçlar doğrulanmıştır.<sup>[2]</sup> Yalnız PsA özelinde bir noktaya özellikle vurgu yapılması gerekmektedir: PsA hastalarında obezite ve yağlı karaciğer önemli bir sorundur. Bu hastalarda metotreksat kullanılmadan önce dikkatli olunması (gerekirse yağlı karaciğer için US ile değerlendirme yapılması), tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarının daha yakından takip edilmesi önerilmektedir.

PsA tedavisinde kullanılabilir diğer csDMARD'lar leflunomid ve sulfasalazindir. Bazı durumlarda csDMARD'lar arasında kombinasyon tedavileri de yapılmaktadır. Leflunomidin randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir.<sup>[6]</sup> Deri üzerinde belirgin etkisi olmaması nedeniyle PsA'da genelde ikinci tercih olarak yer almaktadır. Kendi pratik uygulamama göre; sulfasalazini daha çok aksiyal tutulumu olan hastalarda tercih etmekteyim. Siklosporin A'da, PsA ve PsO'da etkili bir ilaçtır, ancak uzun süreli kullanımında böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı genelde seçilmiş olgularda ve kısa süreli kullanılmaktadır.

### **3. Psoriatik artrit olan hastalarda endikasyonu olduğunda, öncelikli olarak seçilecek biyolojik ilaç hangisi olmalıdır?**

PsA'da seçilecek ilk biyolojik ilaç, PsA tedavi önerilerinin öncelikli sorularından birisidir. Burada konuyu iki şekilde ele almak uygun olur:

Birinci soru; hangi PsA tutulumu (domaini) için biyolojik (bDMARD) kullanılacaktır? Yakın zamanda yayınlanan *CORRONA* kayıt kütüğüne göre, PsA hastalarının bDMARD başlanmadan önce hemen hemen dörtte üçü birden fazla PsA hastalığı ile ilgili domaine sahiptir.<sup>[7]</sup> PsA domainlerini hatırlamak gerekirse bunlar; artrit, entezit, daktilit, aksiyal tutulum, tırnak ve deri tutulumlarından oluşmaktadır.<sup>[4]</sup> Dolayısıyla bDMARD seçiminde "hangi domain, hangi düzeyde etkilenmiş, bu etkilenme kişinin yaşam kalitesini ne kadar bozmaktadır?" gibi soruları sormamız gerekmektedir. Seçilen bDMARD'ın hastayı ilgilendiren domainde (veya domainlerde) etkili olduğunu bilmek önemlidir. Ancak günlük pratikte hiç de az olmayacak şekilde karşımıza şu tarz sorunlar çıkmaktadır: Bir bDMARD örneğin, eklem ve deri bulgularını geriletirken (başta bu sorunlar hasta için öncelikliyen) takip eden dönemde aksiyal bulgular ön plana çıkabilmektedir. Hasta için eklem ve deri bulgularının baskılanmış olması önemli olmakla birlikte artık aksiyal semptomlar ön plana çıktığı için asıl yakınmasının yeri ve yönü değişebilmektedir. Bu nedenle bDMARD seçimi dinamik bir süreçtir. Kişiye ve zamana göre de değişkenlik gösterebilmektedir.

İkinci soru ise; hangi çeşit bDMARD seçileceğidir. Halen ülkemizde kullanabileceğimiz tedavi seçenekleri, romatoloji açısından anti-TNF'ler, anti-IL17 ve anti-IL12/23 tedavileridir. Aynı zamanda dermatoloji bölümünce onaylı, yakın zamanda romatoloji açısından da onay almak üzere olan anti-IL23 tedaviler bulunmaktadır.

Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) grubunda yer alan JAK inhibitörlerinden 7. soruda söz edilecektir.

Sonuçta; PsA tutulum yerine göre bir bDMARD seçimi gündeme geldiğinde öne çıkan bazı durumları özetlemek gerekirse;

1. Deri/tırnak tutulumu ön planda olduğunda; anti-IL17 ve/veya anti-IL23 yolaklarına yönelik tedaviler ön planda seçilebilir. Bu öneriden sonra hemen şu bilgiyi de vermek gerekmektedir: Romatoloji kliniğine başvuran PsA hastalarında ciddi deri tutulumu görülme sıklığı çok sık değildir; bu hastalar olasılıkla daha fazla dermatoloji merkezlerine başvurmaktadır. Yine akılda kalması gereken bir nokta, anti-TNF tedaviler de tırnak/deri tutulumunda etkilidir. Burada diğer grup ilaçların öne çıkmasının nedeni, anti-TNF'ye göre kısmen daha iyi etkisinin olmasıdır.

2. Periferik eklem tutulumunda; anti-TNF, anti-IL17 ve anti-IL12/23 tedavileri etkilidir. Ancak etkinlik rakamlarına bakıldığında bu etkinin her hastayı kapsamadığı görülecektir. Hastaların remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşması, ancak üçte bir hastada sağlanabilmektedir.<sup>[8]</sup> Dolayısıyla ilk tercih edilen bDMARD sonrasında ilaçlar arasında değişimler hiç de nadir değildir. Tekrar başlangıçtaki soruya dönersek; "öncelikli bDMARD" zaman içerisinde belirgin değişkenlik gösterebilmektedir.

3. Entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda da her üç bDMARD grubunda farklı oranlarda etkinlik görülmektedir. Entezit ile ilgili daha ayrıntılı olarak 6. soruda yorum yapılacaktır. Burada aksiyal tutulum ayrı bir özellik göstermektedir. PsA'da aksiyal tutulum ile ilgili anlamlı tek randomize kontrollü çalışma sekukinumab ile yayınlanmıştır.<sup>[9]</sup> Ancak anti-TNF'lerin bu endikasyonda etkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Anti-IL12/23 ilaçların ise ankilozan spondilit hastalarındaki olumsuz sonuçlardan dolayı bir çekince oluşmuş olmakla birlikte, PsA hastalarında alt grup analizlerinde anti-IL12/23'ün etkisi ortaya konulmuştur.<sup>[10]</sup> Benim de pratik uygulamamda bu ilaçların etkili olduğunu gördüğüm bir hasta alt grubu bulunmaktadır.

4. bDMARD seçiminde önemli kararlardan birisi de PsO/PsA ilişkili hastalıklardan gelmektedir. Örneğin, üveit varlığında monoklonal anti-TNF'lerin ön plana çıkması, inflamatuvar barsak hastalığı varlığında anti-IL17'lerden uzak durulması gibi faktörlere de günlük pratikte dikkat edilmelidir.<sup>[4]</sup> Ancak bu tarz durumların hastaların sadece



küçük bir yüzdesinde ön planda olduğu ve karar vermede büyük bir etkisinin bulunmadığı da bilinmelidir.

#### **4. Daktilit ile başvuran ama psoriazisi ve sakroiliiti olmayan, non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtız, akut faz reaktanları yüksek bir hastada hastalık modifiye edici ajan başlar mısınız?**

Spondiloartrit ile uğraşan doktorlar açısından “daktilit” çok özel tutulum şekillerinden birisidir. Bazı özel durumlar olmadığı sürece (gut, sarkoidoz gibi) hemen her zaman SpA lehine, RA aleyhine bir bulgudur. Bu nedenle de klinisyeni tanısız olarak yönlendirmektedir. Soruda sorulduğu şekliyle, sadece daktiliti olan hastada PsO/sakroiliit olmasa dahi PsA olabileceği akılda tutulmalıdır. Şöyle ki, PsA hastalarının yaklaşık %15-20’lik bir kesiminde deri bulguları olmaksızın eklem bulguları görülebilmektedir.<sup>[2]</sup> Bu nedenle eğer bir hastada daktilit görüldüyse mutlaka PsA açısından ileri araştırma yapılmalıdır. Tırnaklara bakılması, deri bulgularının dikkatli şekilde sorgulanması, aile öyküsünde derinlemesine PsO sorgulaması gibi. Tüm bu araştırmalara rağmen PsA tanısı o sırada konulamayabilir. Takip eden ay/yıllar içerisinde tanı doğrulanabilir. Sonuçta soruya geri dönersek, tanıdan bağımsız olarak bir hastada aktif daktilit var ise, NSAİ ilaç başlamakla birlikte csDMARD çoğu zaman başlıyorum. Burada öncelikli olarak metotreksat tercih etmekteyim. Düşük doz steroid de kısa süreli olarak, özellikle ağrısı yoğun olan hastalarda kullanabilmekteyim.

#### **5. Aksiyal SpA’da endikasyonu olduğunda, sakroiliak eklem enjeksiyonu yaptığınız oluyor mu?**

Eklem enjeksiyonları tercihi, doktorların tecrübelerine, el becerilerine ve uygun ortamın varlığına göre değişmektedir. Bazı doktorlar enjeksiyonları bu nedenle daha sık tercih ederken diğerleri geride durmaktadır. Bu kişisel bir tercih gibi durmaktadır. Kendi açımdan şimdiye kadar hiçbir hastama sakroiliak enjeksiyon yapılması için bir girişimde bulunmadım. Ancak aksSpA ve PsA tedavi önerilerinde sakroiliak enjeksiyonunun bir tedavi seçeneği olarak yer aldığı da bilinmelidir.<sup>[2,4]</sup>

#### **6. Spondiloartritte entezit tedavisinde en çok tercih ettiğiniz biyolojik ajan hangisidir?**

Entezit, SpA’ya özgü en önemli tutulumlardan birisidir. Belki çok detaylı USG/MR çalışmaları yapılsa hastaların önemli bir kısmında vücudun bir alanında entezial değişiklikler saptanabilir. Ancak günlük pratikte topuk, diz, dirsek, omuz bölgeleri en fazla etkilenen ve hastayı rahatsız eden alanlardır. Bu durumda steroid enjeksiyonu, NSAİ ilaçlar öncelikle kullanılmaktadır. Bazı hastalarda, özellikle PsA’ya bağlı entezit varlığında metotreksat gibi sentetik

DMARD’lar da etkili olabilmektedir. Ancak soruya geri dönersek entezit varlığında seçilecek bDMARD’lar ile ilgili kesin fikir birliği oluşmamıştır. Anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/23 grubu ilaçların üçünün de entezit üzerindeki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[2,4]</sup> Kafa kafaya yapılan birkaç çalışmada da birbirlerine üstünlükleri ön plana çıkmamaktadır. Eğer entezit patogenezine bakılırsa olayların asıl başlatıcısının IL-23, yürütücüsünün ise IL-17, geç dönemde de TNF alfa olduğu görülecektir. Bu nedenle anti-IL23 ve/veya anti-IL17 tedavinin entezit tedavisinde daha etkili olabileceği öngörülebilir. Ancak çalışma verileri bu hipotetik durumu desteklememektedir. Bu nedenle entezit varlığında bDMARD’lar arasında bariz bir ayrıma gidilmeksizin herhangi birisi tercih edilebilir.

#### **7. Aksiyal SpA’da JAKinib tecrübeniz oldu mu? Özellikle hangi hasta profilinde tercih etmemiz gerekir?**

SpA hastalarında birkaç endikasyon dışı kullanım dışında JAKinib ile ilgili tecrübem olmadı. Zaten bu endikasyon dışı kullanımlar ile ilgili yorum yapmak da yanıltıcı olabilmektedir. Özellikle kullanılacak her seçenek denendikten sonra JAKinib seçildiyse, başka bir deyişle zorunluktan dolayı kullanılıyor ise etkili/etkisiz yorumu yapmak doğru da olmaz. Öte yandan JAKinib’ler günlük pratiğimize girdiğinde önemli bir açığı kapatacak gibi görünmektedir. İlaçların etkinlik verileri, rakamsal olarak bDMARD’lardan hafifçe daha iyi görünmektedir.<sup>[11]</sup> Yan etki potansiyelleri de özellikle SpA hastalarının daha genç olmasından dolayı sorun oluşturmayacak gibi durmaktadır. Halen elimizde olan bDMARD seçenekleri çok olmakla birlikte JAKinib’lerin yeni bir grup olmasından dolayı önemli bir tedavi seçeneği olacağını düşünüyorum. Çünkü günlük pratikte halen SpA hastalarımızın sadece üçte birinde tedavi hedefine yakın görünmekteyiz.<sup>[11]</sup>

#### **8. Bambu kamışı gelişen, spinal mobilitesi ciddi derecede kısıtlı olan hastayı ne zaman cerrahiye gönderebiliriz?**

Bu grup en zor durumda olan ankilozan spondilit hastalarıdır. Hastaların en istemedikleri durum olmakla birlikte ne yazık ki halen belli bir yüzdede karşımıza çıkmaktadır. Sadece bir gözlem olmakla birlikte romatolojiye ilk başladığım yıllara göre ciddi spinal deformitesi olan hasta sayısında anlamlı bir azalma olduğunu düşünüyorum. Bu durum daha erken tanı, daha iyi tedavi seçenekleri ile ilgili olabilir. Yine de zaman zaman ciddi spinal mobilitesi olan hastalar karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalara yaklaşımda hastanın beklentileri çok önemlidir. Bir kısım hasta göreceli olarak daha hafif düzeydeki spinal deformitelerde operasyona

istekli olabilmektedir. Ancak bu ameliyatın gerçekten de çok zor bir ameliyat olduğu, deneyimli ellerde bile ciddi komplikasyonlar içerebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hastanın baş hareketinin düzeyi, boyun deformitesinden dolayı görme alanının kısıtlamasının en önemli cerrahi endikasyonunu oluşturduğunu düşünüyorum. Bu hastalarda kifoz nedeniyle yapılan operasyonun hedefi, onları günlük hayata bağlama ve işlerini yapabilir düzeye getirebilmektedir. Ancak şu da unutulmamalıdır ki, bu ameliyatları her cerrah layıkıyla yapamamaktadır. Konu hakkında deneyimli cerrahlar ile çalışılması özellikle önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

1. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4232-44.
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-12.
3. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9.
4. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:465-79.
5. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
6. 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.
7. Ogdie A, Hur P, Liu M, et al. Effect of Multidomain Disease Presentations on Patients With Psoriatic Arthritis in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2021;48:698-706.
8. Hagège B, Tan E, Gayraud M, Fautrel B, Gossec L, Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: a systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1818-25.
9. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:582-90.
10. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open* 2020;6:e001149.
11. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:205-16.

Ulusal  
**ROMATOLOJİ** Dergisi  
Journal of Turkish Society for Rheumatology